



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월26일
(11) 등록번호 10-2786353
(24) 등록일자 2025년03월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01) C07K 16/42 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2809 (2013.01)
C07K 16/32 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7004157
(22) 출원일자(국제) 2016년07월14일
심사청구일자 2021년07월14일
(85) 번역문제출일자 2018년02월12일
(65) 공개번호 10-2018-0030635
(43) 공개일자 2018년03월23일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/066845
(87) 국제공개번호 WO 2017/009442
국제공개일자 2017년01월19일
(30) 우선권주장
PA 2015 00414 2015년07월15일 덴마크(DK)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
W02015001085 A1*
Eur J Immunol., Vol.32, No. 11, pp. 3102-3107
(2002)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
젠맵 에이/에스
덴마크 2500 발뷔 칼 야콥센 바이 30
(72) 발명자
라데마케르, 립
네덜란드 3584-씨엠 위트레흐트 알레라안 60 젠맵
비.브이. 내
알턴타스, 이실
네덜란드 3584-씨엠 위트레흐트 알레라안 60 젠맵
비.브이. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 윤소라

(54) 발명의 명칭 인간화 또는 키메라 CD3 항체

(57) 요약

본 발명은 CD3에 결합하는 인간화 또는 키메라 항체에 관한 것이다. 추가로, 이중특이적 항체, 조성물, 제약 조성물, 질환의 치료에서 상기 항체의 용도, 및 치료 방법에 관한 것이다.

대표도

돌연변이 위치	돌연변이																			
	D	E	K	R	H	S	T	N	Q	G	A	V	L	I	C	M	P	F	Y	W
HC_N30X	0.97			0.97	0.94	1.01	0.96	1.01	1.00	0.98	0.96	0.95	1.01	0.99		0.94		0.99	1.01	0.97
HC_T31X	0.66	0.58		0.92	0.89	0.89	0.97	1.00	0.93	0.88	0.93	0.92	0.91	0.68	0.86	0.43	0.78	0.87	0.78	0.76
HC_Y32X			0.24	0.15	1.05	0.46	0.54	1.00	0.57	0.61	0.28	0.55	0.38	0.30	0.09	0.86	0.32	1.05	1.00	0.76
HC_N57X	0.94	0.88	0.93	0.90		1.06	0.93	1.00	1.01	0.90	0.96	0.87	0.97	0.94	0.74	0.94	0.48	0.88	1.02	0.98
HC_A59X	0.94	0.82	0.99	0.95	1.00	0.98	0.74	1.03	0.95	1.00	1.00	0.96	1.02		0.92	1.00	0.81	0.99	1.00	1.00
HC_H101X			0.47	0.00	1.00	0.86	0.37	0.56	0.16	0.07	0.92	0.68	0.43	0.32	0.10		0.23	0.00	0.00	0.00
HC_G105X		1.11		1.07	1.16	0.34	0.22	1.15	1.26	1.00	1.22	1.14	1.11	1.15	0.38	1.07	1.35	1.11	1.20	1.10
HC_S110X		0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	0.32	0.00	0.00	0.19	0.71		0.00		0.00		0.00	0.00	0.00	0.00
HC_Y114X		0.88	0.86	0.79	1.06	1.05	0.99	1.02	0.92	0.43	0.97	0.90	0.95	0.96	0.98	0.88	0.11	1.03	1.00	0.99
LC_T31X	0.79	0.98	0.75	1.01	0.97	1.03	1.00	0.94	0.89	1.01	1.02	1.01	0.72	0.98		0.97	0.92	1.00	0.93	
LC_I92X	0.06	0.45	0.44	0.09		0.87	0.95	0.81		0.76	0.89	0.94	1.00	0.96	1.00	0.93	0.21	0.98	0.97	0.50
LC_I97X	1.04	0.98	1.01	1.01	0.96	0.96	0.97	0.97	1.01	0.99		0.98	1.00			0.92	0.94	0.93	0.96	0.94

(52) CPC특허분류

C07K 16/4216 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/526 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

엔겔베르츠, 파트릭

네덜란드 3584-씨엠 위트레흐트 알레라안 60 젠맵
비.브이. 내

스튀르만, 야니너

네덜란드 3584-씨엠 위트레흐트 알레라안 60 젠맵
비.브이. 내

파룬, 파울

네덜란드 3584-씨엠 위트레흐트 알레라안 60 젠맵
비.브이. 내

(30) 우선권주장

PA 2015 00413 2015년07월15일 덴마크(DK)
PA 2015 00416 2015년07월16일 덴마크(DK)
PCT/EP2016/050296 2016년01월08일
유럽특허청(EPO)(EP)

명세서

청구범위

청구항 1

중쇄 가변 (VH) 영역 및 경쇄 가변 (VL) 영역을 포함하는 결합 영역을 포함하는, 인간 CD3에 결합하는 IgG1 이소형의 인간화 또는 키메라 항체이며, 여기서 상기 VH 영역은 CDR1 서열식별번호: 1, CDR2 서열식별번호: 2 및 CDR3 서열식별번호: 176에 제시된 CDR 서열을 포함하고, 서열식별번호: 177에 제시된 VH 서열을 갖고, 상기 VL 영역은 CDR1 서열식별번호: 6, CDR2 GTN 및 CDR3 서열식별번호: 7에 제시된 CDR 서열을 포함하고, (i) 서열식별번호: 8에 제시된 VL 서열 및 (ii) 서열식별번호: 10에 제시된 VL 서열로 구성된 군에서 선택되는 VL 서열을 갖는 항체.

청구항 2

제1항에 있어서, 전장 항체인 항체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 1가 또는 2가인 항체.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 제1 및 제2 이뮤노글로불린 중쇄를 포함하며, 여기서 상기 제1 및 제2 이뮤노글로불린 중쇄 중 적어도 하나에서 EU 넘버링에 따른 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, D265, N297 및 P331에 상응하는 위치의 1개 이상의 아미노산이 각각 L, L, D, N 및 P가 아닌 것인 항체.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산이 각각 F 및 E; 또는 A 및 A인 항체.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산이 각각 F 및 E인 항체.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산이 각각 A 및 A인 항체.

청구항 8

제4항에 있어서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산이 각각 L, L 및 D가 아닌 것인 항체.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산이 각각 F, E 및 A; 또는 A, A 및 A인 항체.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산이 각각 F, E 및 A인 항체.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 따른 항체의 제1 결합 영역 및 상기 제1 항원 결합 영역과 상이한 표적에 결합하는 제2 결합 영역을 포함하는 이중특이적 항체.

청구항 12

제11항에 있어서, 암-특이적 표적 또는 암에서 과다발현되거나 암과 연관된 표적에 결합하는 제2 결합 영역을 포함하는 이중특이적 항체.

청구항 13

제12항에 있어서, 제1 및 제2 중쇄를 포함하고, 각각의 상기 제1 및 제2 중쇄가 적어도 힌지 영역, CH2 및 CH3 영역을 포함하고, 여기서 상기 제1 중쇄에서 인간 IgG1 중쇄의 T366, L368, K370, D399, F405, Y407 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에 상응하는 위치의 아미노산 중 적어도 1개가 치환되고, 상기 제2 중쇄에서 인간 IgG1 중쇄의 T366, L368, K370, D399, F405, Y407 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에 상응하는 위치의 아미노산 중 적어도 1개가 치환되고, 여기서 상기 제1 및 상기 제2 중쇄가 동일한 위치에서 치환되는 것은 아닌 이중특이적 항체.

청구항 14

제13항에 있어서, 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치의 아미노산이 상기 제1 중쇄에서 L이고, 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치의 아미노산이 상기 제2 중쇄에서 R이거나, 또는 그 반대인 이중특이적 항체.

청구항 15

서열식별번호: 177에 제시된 아미노산을 코딩하는 핵산 구축물.

청구항 16

(i) 제1항에 따른 인간화 또는 키메라 항체의 중쇄 서열을 코딩하는 핵산 서열; 및
(ii) 제1항에 따른 인간화 또는 키메라 항체의 경쇄 서열을 코딩하는 핵산 서열;
을 포함하는 발현 벡터.

청구항 17

제16항에 따른 발현 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 18

제17항에 있어서, 재조합 진핵, 재조합 원핵 또는 재조합 미생물 숙주 세포인 단리된 숙주 세포.

청구항 19

제1항에 따른 항체를 포함하는 유방암 또는 난소암의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 20

제12항에 따른 이중특이적 항체를 포함하는 위암의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 21

a) 제17항에 따른 단리된 숙주 세포를 배양하는 단계; 및
b) 배양 배지로부터 상기 항체를 정제하는 단계
를 포함하는, 제1항에 따른 항체를 생산하는 방법.

청구항 22

a) 제1항에 따른 항체와 샘플을, 상기 항체와 CD3 사이에 복합체의 형성을 가능하게 하는 조건 하에 접촉시키는 단계; 및

b) 복합체의 형성 여부를 분석하는 단계

를 포함하는, 샘플에서 CD3 항원, 또는 CD3을 발현하는 세포의 존재를 검출하는 방법.

청구항 23

i) 제1항에 따른 항체; 및 ii) 키트의 사용에 대한 지침서

를 포함하는, 샘플에서 CD3 항원, 또는 CD3을 발현하는 세포의 존재를 검출하기 위한 키트.

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

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 인간 CD3에 결합하는 인간화 또는 키메라 항체, 상기 인간화 또는 키메라 항체를 포함하는 조성물, 및 질환의 치료에서의 상기 인간화 또는 키메라 항체의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 분화 클러스터 3 (CD3)은 수년 동안 공지되어 왔고, 따라서 많은 측면에서 관심 대상이었다. 구체적으로, CD3, 또는 CD3이 그의 일부인 T 세포 수용체 복합체에 대해 유도된 항체가 공지되어 있다. 재조합 키메라 CD3 이소형 변이체 뿐만 아니라 다수의 인간화 OKT3 이펙터 기능 변이체 항체의 시험관내 특징화가 기재된 바 있다 [1].
- [0003] CD3 항체, 예를 들어 무로모넵-CD3은 급성 동종이식편 거부 치료에서 널리 사용되고 있다. 또한, 항-CD3 모노클로날 항체 hOKT3감마1(Ala-Ala)을 사용한 치료는 지속적인 면역억제 의약의 부재 하에 제1형 당뇨병의 발병 후 적어도 2년 동안 개선된 C-펩티드 반응 및 임상 파라미터를 발생시켰다 [2].
- [0004] 표적화된 항체 요법을 개선시키기 위한 유망한 접근법은 세포독성 세포를 항원-발현 암 세포에 특이적으로 전달하는 것에 의한다. 종양 세포의 효율적인 사멸을 위해 T 세포를 사용하는 이러한 개념은 기재된 바 있다 [3]. 그러나, 초기 임상 연구는 주로 낮은 효능, 심각한 유해 효과 (시토카인 폭풍) 및 이중특이적 항체의 면역원성으로 인해 오히려 실망스러웠다 [4]. 이중특이적 항체의 설계 및 적용에서의 진전은 시토카인 폭풍의 초기 장벽을 부분적으로 극복하였고, 용량 제한 독성 없이 임상 유효성을 개선시켰다 [5].
- [0005] 예를 들어, 한 아암으로 종양 세포 상의 항원을, 및 다른 아암으로 예를 들어 T 세포 상의 CD3을 표적화하고, Fc 수용체 결합을 제공하는 활성 Fc 단편을 하유하는 특정 이중특이적 항체는 종양 세포 사멸을 유도하는 것으로 제시된 바 있다. 결합 시, T 세포, 종양 세포 및 항체 Fc 영역에 결합하는 이펙터 세포의 복합체가 잠재적으로 형성되고, 이것은 종양 세포의 사멸을 유도한다 [4]. 카툼악소맴은 마우스 IgG2a/랫트 IgG2b 중쇄 이중이량체로 이루어지고, 복강내 적용 후에 암-연관 복수의 치료에 성공적인 것으로 밝혀졌다 [6]. 그러나, 마우스/랫트 하이브리드는 면역원성이고 [7], 인간에서 장기간 치료를 위해 적용될 수 없다. 카툼악소맴에 기인한 빈

변한 치료-관련 유해 사건은 시토카인-방출 관련 증상 (즉, 발열, 오심, 구토, 오한, 빈맥 및 저혈압)을 포함하였고 [8]-[9], 이는 카툼막소맵의 활성 Fc 단편으로 인해 그에 의한 강력한 폴리클로날 T 세포 활성화와 관련된 것이다. 또 다른 항체는 HER2 발현을 갖는 세포주에서 세포독성을 유도하는 에르투막소맵 (HER2xCD3)이다. 에르투막소맵은 전이성 유방암에 대한 II상 임상 개발 중에 있다 [10]-[11].

[0006] CD3 이중특이적 항체 및 다른 CD3 이중특이적 항체-기반 포맷의 효능은 이중특이적 항체의 여러 특성, 예컨대 CD3 아암의 친화도 및/또는 제2 아암의 표적에 대한 친화도 및 표적 세포 상의 표적 카피수에 의존한다. 일부 CD3 이중특이적 항체는 CD3 친화도가 낮은 경우에 높은 효능을 나타내고 (EpCamxCD3 - Bortoletto 2002 PMID 12385030, MT103/Blinatumomab vs TandAb - Molhoj 2007 PMID 17083975), 한편 다른 CD3 이중특이체는 높은 CD3 친화도를 사용하여 높은 효능을 입증한다 (Reusch 2015, Mabs, PMID 25875246). 일부 경우에, 예를 들어 환자로부터의 생체외 확장된 활성화된 T 세포를 항-CD3 표적화 아암 및 선택된 종양-연관 항원에 지시된 제2 아암으로 구성된 이중특이적 항체로 무장하는 경우에, 높은 CD3 친화도가 요구된다. 후자의 경우에, 생성물이 종양 세포의 세포용해를 매개하기 위해 환자에게 다시 주입되어야 하는 경우에 CD3 친화도는 확장된 T 세포와의 상호작용을 보유하도록 높아야 한다 (Reusch 2006 Clin Cancer Res PMID 16397041). 그러나, 낮은 친화도 리간드와 대조적으로, CD3에 대한 높은 친화도 항체는 T 세포 반응의 연속 촉발 모드보다는 오히려 단일 주기를 나타내는 ~1:1 화학량론 및 선형 용량-반응 곡선을 나타내기 때문에, 낮은 카피수에서 TCR 촉발에 훨씬 덜 효과적이다 (Viola 1996 Science, PMID 8658175). 다시 말해서, CD3 아암의 낮은 친화도는 T 세포가 하나의 표적으로부터 유연하게 이동하게 하고/거나 세포를 다른 것에 대해 표적화하게 할 수 있다 (Hoffman 2005, PMID: 15688411).

[0007] 낮은 CD3 친화도는 이중특이적 항체의 T 세포에 편향된 국재화 (순환에서의 최초 직면으로 인한)를 잠재적으로 방지할 수 있고 따라서 생체분포를 개선시키고 정상 T 세포 면역 반응 간섭을 최소화할 수 있다. 제2 아암의 표적 및 표적 카피수, 적응증 및/또는 투여 경로에 따라, 바람직한 CD3 친화도는 생성물의 최대 효능을 증진시키기 위해 맞춤화될 수 있다. CD3 친화도의 범위를 커버하는 CD3 변이체의 패널은 항체 생성물에 따른 이들 특이적 맞춤 필요를 만족시키는데 필수적일 수 있다.

[0008] 시노물구스 및/또는 레서스 원숭이 CD3에 교차반응성인 CD3 항체가 기재된 바 있지만 [12]-[13], 이러한 교차반응성 항체에 대한 추가의 개선이 필요하다.

발명의 내용

[0009] 본 발명의 목적은 CD3에 대해 최적화된 친화도를 갖는 인간화 또는 키메라 CD3 항체를 제공하는 것이다. 따라서 본 발명의 목적은 참조 항체 예컨대 VH 서열 서열식별번호(SEQ ID NO): 4 및 VL 서열 서열식별번호: 8에 의해 명시된 항체와 비교하여 최적화된 인간화 또는 키메라 CD3 항체를 제공하는 것이다. 따라서, 이러한 항체는 VH 서열 서열식별번호: 4 및 VL 서열 서열식별번호: 8에 의해 명시된 참조 항체와 비교하여 CD3에 대해 감소되거나 증가된 친화도를 가질 수 있다. 본 발명의 추가의 목적은 VH 서열 서열식별번호: 4 및 VL 서열 서열식별번호: 8에 의해 명시된 항체보다 CD3에 대해 더 낮은 결합 친화도를 갖는 항체를 제공하는 것이다. 본 발명자들은 서열식별번호: 4에 제시된 VH 영역 서열을 갖는 참조 항체와 비교하여 서열식별번호: 402에 제시된 바와 같은 CD3 펩티드에 대해 감소된 결합 친화도를 갖는 항체가 참조 항체와 비교하여 동일하거나 유사한 시험관내 및 생체내 세포독성 활성을 유지한다는 것을 발견하였다. 본 발명의 또 다른 목적은 VH 서열 서열식별번호: 4 및 VL 서열 서열식별번호: 8에 의해 명시된 참조 항체와 비교하여 CD3에 대해 감소된 결합 친화도를 갖지만, 참조 항체와 동일한 세포용해 활성을 보유하는 CD3 항체를 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 VH 서열 서열식별번호: 4 및 VL 서열 서열식별번호: 8에 의해 명시된 항체보다 CD3에 대해 더 높은 결합 친화도를 갖는 항체를 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명은 한 측면에서 인간 CD3에 결합하는 인간화 또는 키메라 항체를 제공하며, 여기서 상기 항체는 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 결합 영역을 포함하고, 여기서 상기 VH 영역은 CDR1 서열식별번호: 1, CDR2 서열식별번호: 2 및 CDR3 서열식별번호: 3에 제시된 VH CDR 서열을 갖는 참조 항체의 3개의 CDR 서열 중 1개에서 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 T31M, T31P, N57, H101, G105, S110 및 Y114로 이루어진 군으로부터 선택된 위치 중 하나에 존재하고, 여기서 위치는 서열식별번호: 4의 참조 서열에 따라 넘버링된다. 서열식별번호: 4의 아미노산은 제1 아미노산에서 125번째까지 N-말단에서 C-말단 방향으로 직접적인 수치상 넘버링 스킴에 따라 넘버링된다. 서열식별번호: 4에 상응하는 위치의 수치상 넘버링은 도 2에 예시된다. 추가로, VH CDR 영역은 IMGT 정의에 따라 주석이 달린다.

[0011] 본 발명의 한 실시양태에서, 항체는 CDR1 서열식별번호: 1, CDR2 서열식별번호: 2 및 CDR3 서열식별번호: 3에

제시된 VH CDR 서열을 갖는 참조 항체와 비교하여 인간 CD3에 대해 감소되거나 증가된 결합 친화도를 갖는다.

- [0012] 본 발명의 일부 실시양태에서, 참조 항체와 비교하여 인간 CD3 분자, 예컨대 CD3 펩티드, 예를 들어 서열식별번호: 402에 대해 감소된 결합 친화도를 갖는 항체는 표적 세포에 대해 참조 항체와 동일한 세포용해 활성을 유지할 수 있다.
- [0013] 본 발명의 한 실시양태에서 항체는 서열식별번호: 4의 N57에 상응하는 위치에서 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서 돌연변이는 N57E이다.
- [0014] 본 발명의 한 실시양태에서 항체는 서열식별번호: 4의 H101G에 상응하는 위치에서 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서 돌연변이는 H101G 또는 H101N이다.
- [0015] 본 발명의 한 실시양태에서 항체는 서열식별번호: 4의 G105에 상응하는 위치에서 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서 돌연변이는 G105P이다.
- [0016] 본 발명의 한 실시양태에서 항체는 서열식별번호: 4의 Y114에 상응하는 위치에서 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서 돌연변이는 Y114M, Y114R 또는 Y114V이다.
- [0017] 한 실시양태에서, 본 발명은 인간 CD3에 결합하는 인간화 또는 키메라 항체를 제공하며, 여기서 상기 항체는 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 결합 영역을 포함하고, 여기서 상기 VH 영역은 하기로 이루어진 군 중 하나로부터 선택된 CDR 서열을 갖는 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역을 포함한다.
- [0018] a) 서열식별번호: 12, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0019] b) 서열식별번호: 14, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0020] c) 서열식별번호: 16, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0021] d) 서열식별번호: 18, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0022] e) 서열식별번호: 20, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0023] f) 서열식별번호: 22, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0024] g) 서열식별번호: 24, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0025] h) 서열식별번호: 26, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0026] i) 서열식별번호: 28, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0027] j) 서열식별번호: 30, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0028] k) 서열식별번호: 32, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0029] l) 서열식별번호: 34, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0030] m) 서열식별번호: 36, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0031] n) 서열식별번호: 38, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0032] o) 서열식별번호: 40, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0033] p) 서열식별번호: 42, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0034] q) 서열식별번호: 44, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0035] r) 서열식별번호: 46, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0036] s) 서열식별번호: 48, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0037] t) 서열식별번호: 50, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0038] u) 서열식별번호: 52, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0039] v) 서열식별번호: 54, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0040] w) 서열식별번호: 56, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

- [0041] x) 서열식별번호: 58, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0042] y) 서열식별번호: 60, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0043] z) 서열식별번호: 62, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0044] aa) 서열식별번호: 64, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0045] bb) 서열식별번호: 66, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0046] cc) 서열식별번호: 68, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0047] dd) 서열식별번호: 70, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0048] ee) 서열식별번호: 72, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0049] ff) 서열식별번호: 74, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0050] gg) 서열식별번호: 76, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0051] hh) 서열식별번호: 78, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0052] ii) 서열식별번호: 80, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0053] jj) 서열식별번호: 82, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0054] kk) 서열식별번호: 84, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0055] ll) 서열식별번호: 86, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0056] mm) 서열식별번호: 88, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0057] nn) 서열식별번호: 90, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0058] oo) 서열식별번호: 92, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0059] pp) 서열식별번호: 94, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0060] qq) 서열식별번호: 96, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0061] rr) 서열식별번호: 98, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0062] ss) 서열식별번호: 1, 100, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0063] tt) 서열식별번호: 1, 102, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0064] uu) 서열식별번호: 1, 104, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0065] vv) 서열식별번호: 1, 106, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0066] ww) 서열식별번호: 1, 108, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0067] xx) 서열식별번호: 1, 110, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0068] yy) 서열식별번호: 1, 112, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0069] zz) 서열식별번호: 1, 114, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0070] aaa) 서열식별번호: 1, 116, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0071] bbb) 서열식별번호: 1, 118, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0072] ccc) 서열식별번호: 1, 120, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0073] ddd) 서열식별번호: 1, 122, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0074] eee) 서열식별번호: 1, 124, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0075] fff) 서열식별번호: 1, 126, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0076] ggg) 서열식별번호: 1, 128, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0077]	hhh) 서열식별번호: 1, 130, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0078]	iii) 서열식별번호: 1, 132, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0079]	jjj) 서열식별번호: 1, 134, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0080]	kkk) 서열식별번호: 1, 136, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0081]	lll) 서열식별번호: 1, 138, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0082]	mmm) 서열식별번호: 1, 140, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0083]	nnn) 서열식별번호: 1, 142, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0084]	ooo) 서열식별번호: 1, 144, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0085]	ppp) 서열식별번호: 1, 146, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0086]	qqq) 서열식별번호: 1, 148, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0087]	rrr) 서열식별번호: 1, 150, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0088]	sss) 서열식별번호: 1, 152, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0089]	ttt) 서열식별번호: 1, 154, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0090]	uuu) 서열식별번호: 1, 156, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0091]	vvv) 서열식별번호: 1, 158, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0092]	www) 서열식별번호: 1, 160, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0093]	xxx) 서열식별번호: 1, 162, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0094]	yyy) 서열식별번호: 1, 164, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0095]	zzz) 서열식별번호: 1, 166, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0096]	aaaa) 서열식별번호: 1, 168, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0097]	bbbb) 서열식별번호: 1, 2, 170에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0098]	cccc) 서열식별번호: 1, 2, 172에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0099]	dddd) 서열식별번호: 1, 2, 174에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0100]	eeee) 서열식별번호: 1, 2, 176에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0101]	ffff) 서열식별번호: 1, 2, 178에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0102]	gggg) 서열식별번호: 1, 2, 180에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0103]	hhhh) 서열식별번호: 1, 2, 182에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0104]	iiii) 서열식별번호: 1, 2, 184에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0105]	jjjj) 서열식별번호: 1, 2, 186에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0106]	kkkk) 서열식별번호: 1, 2, 188에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0107]	llll) 서열식별번호: 1, 2, 190에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0108]	mmmm) 서열식별번호: 1, 2, 192에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0109]	nnnn) 서열식별번호: 1, 2, 194에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0110]	oooo) 서열식별번호: 1, 2, 196에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0111]	pppp) 서열식별번호: 1, 2, 198에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
[0112]	qqqq) 서열식별번호: 1, 2, 200에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

- [0113] rrrr) 서열식별번호: 1, 2, 202에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0114] ssss) 서열식별번호: 1, 2, 204에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0115] tttt) 서열식별번호: 1, 2, 206에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0116] uuuu) 서열식별번호: 1, 2, 208에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0117] vvvv) 서열식별번호: 1, 2, 210에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0118] wwww) 서열식별번호: 1, 2, 212에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0119] xxxx) 서열식별번호: 1, 2, 214에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0120] yyy) 서열식별번호: 1, 2, 216에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0121] zzzz) 서열식별번호: 1, 2, 218에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0122] aaaaa) 서열식별번호: 1, 2, 220에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0123] bbbbb) 서열식별번호: 1, 2, 222에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0124] ccccc) 서열식별번호: 1, 2, 224에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0125] ddddd) 서열식별번호: 1, 2, 226에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0126] eeeee) 서열식별번호: 1, 2, 228에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0127] fffff) 서열식별번호: 1, 2, 230에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0128] ggggg) 서열식별번호: 1, 2, 232에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0129] hhhhh) 서열식별번호: 1, 2, 234에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0130] iiiii) 서열식별번호: 1, 2, 236에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0131] jjjjj) 서열식별번호: 1, 2, 238에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0132] kkkkk) 서열식별번호: 1, 2, 240에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0133] lllll) 서열식별번호: 1, 2, 242에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0134] mmmmm) 서열식별번호: 1, 2, 244에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0135] nnnnn) 서열식별번호: 1, 2, 246에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0136] ooooo) 서열식별번호: 1, 2, 248에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0137] ppppp) 서열식별번호: 1, 2, 250에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0138] qqqqq) 서열식별번호: 1, 2, 252에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0139] rrrrr) 서열식별번호: 1, 2, 254에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0140] sssss) 서열식별번호: 1, 2, 256에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0141] ttttt) 서열식별번호: 1, 2, 258에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0142] uuuuu) 서열식별번호: 1, 2, 260에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0143] vvvvv) 서열식별번호: 1, 2, 262에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0144] wwwww) 서열식별번호: 1, 2, 264에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0145] xxxxx) 서열식별번호: 1, 2, 266에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0146] yyyyy) 서열식별번호: 1, 2, 268에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0147] zzzzz) 서열식별번호: 1, 2, 270에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0148] aaaaaa) 서열식별번호: 1, 2, 272에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

- [0149] bbbbbb) 서열식별번호: 1, 2, 274에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0150] cccccc) 서열식별번호: 1, 2, 276에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0151] ddddd) 서열식별번호: 1, 2, 278에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0152] eeeee) 서열식별번호: 1, 2, 280에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0153] fffff) 서열식별번호: 1, 2, 282에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0154] ggggg) 서열식별번호: 1, 2, 284에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0155] hhhhh) 서열식별번호: 1, 2, 286에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0156] iiiii) 서열식별번호: 1, 2, 288에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0157] jjjjj) 서열식별번호: 1, 2, 290에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0158] kkkkk) 서열식별번호: 1, 2, 292에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0159] lllll) 서열식별번호: 1, 2, 294에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0160] mmmmm) 서열식별번호: 1, 2, 296에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0161] nnnnn) 서열식별번호: 1, 2, 298에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및
- [0162] ooooo) 서열식별번호: 1, 2, 300에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.
- [0163] 즉, 본 발명의 발명자들은 본 발명의 제1 측면에서 상기 서열의 인간화 또는 키메라 항체가 참조 항체 예컨대 VH 서열 서열식별번호: 4 및 VL 서열 서열식별번호: 8에 의해 명시된 항체와 비교하여 CD3 펩티드 서열식별번호: 402에 대해 최적화된 결합 친화도를 갖는다는 것을 발견하였다. 서열식별번호: 4 및 VL 서열 서열식별번호: 8에 의해 명시된 참조 항체는 실시예 7에 의해 예시된 바와 같이 서열식별번호: 402의 CD3 펩티드에 대해 1.5×10^{-8} M의 결합 친화도를 갖는다. 본 발명의 일부 실시양태에서 항체는 실시예 7의 표 6에 기재된 바와 같이 생물층 간섭측정법에 의해 결정 시 서열식별번호: 402의 CD3 펩티드에 대해 1.5×10^{-8} M보다 낮은 결합 친화도, 예컨대 1.6×10^{-8} M 내지 9.9×10^{-8} M의 결합 친화도 또는 예컨대 1.0×10^{-7} 내지 9.9×10^{-7} M의 결합 친화도를 갖는다. 본 발명의 일부 실시양태에서 항체는 서열식별번호: 402의 CD3 펩티드에 대해 1.5×10^{-8} M보다 높은 결합 친화도, 예컨대 1.4×10^{-8} 내지 1.0×10^{-8} M, 예컨대 9.9×10^{-9} 내지 1×10^{-9} M 또는 예컨대 9.9×10^{-9} 내지 1×10^{-9} M을 갖는다. 결합 친화도는 K_D 값에 상응한다.
- [0164] 본 발명의 한 측면에서, 본 발명은 인간 CD3에 결합하는 인간화 또는 키메라 항체에 관한 것이며, 여기서 상기 항체는 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 결합 영역을 포함하고, 여기서 상기 VH 영역은 하기로 이루어진 군 중 하나로부터 선택된 CDR 서열을 갖는 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역을 포함한다.
- [0165] a) 서열식별번호: 54, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [T31M];
- [0166] b) 서열식별번호: 58, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [T31P];
- [0167] c) 서열식별번호: 1, 106, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [N57E];
- [0168] d) 서열식별번호: 1, 2, 176에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [H101G];
- [0169] e) 서열식별번호: 1, 2, 184에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [H101N];
- [0170] f) 서열식별번호: 1, 2, 220에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [G105P];
- [0171] g) 서열식별번호: 1, 2, 236에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [S110A];
- [0172] h) 서열식별번호: 1, 2, 244에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [S110G];
- [0173] i) 서열식별번호: 1, 2, 284에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114M];
- [0174] j) 서열식별번호: 1, 2, 292에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114R];

- [0175] k) 서열식별번호: 1, 2, 298에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114V] 및
- [0176] 1) 전체적으로 3개의 CDR 서열에 걸쳐, a) 내지 k)에 제시된 바와 같은 3개의 CDR 서열 중 어느 하나와 적어도 90% 또는 적어도 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열이며, 단 서열식별번호: 1, 2, 3에 제시된 바와 같은 서열은 갖지 않는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.
- [0177] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간화 또는 키메라 항체에 관한 것이며, 여기서 상기 결합 영역은 가변 경쇄 (VL) 영역을 포함하고, 여기서 상기 VL 영역은 서열식별번호: 6, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR을 갖는 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역을 포함한다.
- [0178] 추가 측면에서, 본 발명은 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 참조 항체와 비교하여 인간 CD3에 결합하는 항체의 결합 친화도를 감소시키는 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 VH 영역은 서열식별번호: 1, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함하고, 상기 방법은 상기 참조 항체의 3개의 CDR 서열 중 1개에 T31M, T31P, N57, H101, S110 및 Y114의 군으로부터 선택된 위치 중 1개에서의 돌연변이로부터 선택된 돌연변이를 도입하는 것을 포함하고, 여기서 위치는 서열식별번호: 4의 참조 서열에 따라 넘버링된다.
- [0179] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 VH 영역 CDR1 영역 서열에 T31M 또는 T31P에 상응하는 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서 방법은 VH 영역 CDR2 영역에 N57E에 상응하는 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다. 본 발명의 추가 실시양태에서 방법은 VH 영역 CDR3 영역에 H101G, H101N, G105P, S110A, S110G, Y114M, Y114R 또는 Y114V로부터 선택된 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다.
- [0180] 한 실시양태에서 CD3은 인간 CD3 엡실론이다.
- [0181] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항체의 제1 결합 영역, 및 상기 제1 항원 결합 영역과 상이한 표적에 결합하는 제2 결합 영역을 포함하는 이중특이적 항체에 관한 것이다.
- [0182] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 1개 이상의 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 구축물에 관한 것이다.
- [0183] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (i) 본 발명에 따른 인간화 또는 키메라 항체의 중쇄 서열을 코딩하는 핵산 서열, (ii) 본 발명에 따른 인간화 또는 키메라 항체의 경쇄 서열을 코딩하는 핵산 서열, 또는 (iii) (i) 및 (ii) 둘 다를 포함하는 발현 벡터에 관한 것이다.
- [0184] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포에 관한 것이다.
- [0185] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항체 또는 이중특이적 항체를 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- [0186] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항체 또는 이중특이적 항체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0187] 또 다른 측면에서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한, 본 발명에 따른 항체 또는 이중특이적 항체, 조성물, 또는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0188] 또 다른 측면에서, 본 발명은 질환의 치료에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 항체 또는 이중특이적 항체, 조성물, 또는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0189] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항체 또는 이중특이적 항체, 조성물, 또는 제약 조성물을 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0190] 또 다른 측면에서, 본 발명은 항체 또는 이중특이적 항체를 투여하는 방법에 관한 것이며, 여기서 항체 또는 이중특이적 항체는 피하 또는 국부 투여에 의해 투여된다.
- [0191] 한 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 인간화 또는 키메라 항체, 조성물 또는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, CD3-발현 세포의 수반 또는 축적을 특징으로 하는 질환의 진단 방법에 관한 것이고, 임의로 상기 인간화 또는 키메라 항체는 검출가능한 작용제로 표지된다.
- [0192] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a) 본 발명에 따른 숙주 세포를 배양하고, b) 배양 배지로부터 항체를 정제하는 단계를 포함하는, 본 발명에 따른 항체 또는 이중특이적 항체의 생산 방법에 관한 것이다.
- [0193] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 바와 같은 실시양태 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이중특이적 항체를 포함하는 진단 조성물에 관한 것이다.

- [0194] 한 실시양태에서, 진단 조성물은 이중특이적 항체에 의한 치료로부터 이익을 얻을 환자를 스크리닝 및 선택하는데 사용되는 동반 진단제이다.
- [0195] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a) 항체 또는 이중특이적 항체와 샘플을, 본 발명에 따른 항체 또는 이중특이적 항체와 CD3 사이에 복합체의 형성을 가능하게 하는 조건 하에 접촉시키는 단계, b) 복합체의 형성 여부를 분석하는 단계를 포함하는, 샘플에서 CD3 항원, 또는 CD3을 발현하는 세포의 존재를 검출하는 방법에 관한 것이다.
- [0196] 또 다른 측면에서, 본 발명은 i) 본 발명에 따른 항체 또는 이중특이적 항체, 및 ii) 키트의 사용에 대한 지침서를 포함하는, 샘플에서 CD3 항원, 또는 CD3을 발현하는 세포의 존재를 검출하기 위한 키트에 관한 것이다.
- [0197] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항체에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 한 쌍의 항-이디오타입 항체에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0198] 도 1: 돌연변이체 대 wt UniTE-huCD3-H1L1-T41K 분자의 결합 비에 의한 열 플롯. 1을 초과하는 비는 wt보다 강한 결합을 나타내고, 한편 1 미만의 비는 wt보다 약한 결합을 나타낸다. 결합은 CD3/TCR-LC13으로 형질감염된 프리스타일(Freestyle) 293-F 세포에 대해 결정되었다.
- 도 2: VH에서 돌연변이를 갖는, 생성된 라이브러리에서의 선택된 CD3 친화도 변이체의 정렬. CDR은 인간화 야생형 서열 (서열식별번호: 4) HuCD3-H1에서 밑줄로 표시된다. 강조된 아미노산은 치환이다.
- 도 3: 유동 세포측정법에 의해 결정된 바와 같은 인간화 CD3 (UniTE-huCD3-H1L1-T41K) 항체의 선택된 VH 친화도 변이체의 T 세포 결합 곡선. 도시된 친화도 변이체는 야생형 반응 및 검출불가능한 반응 사이의 넓은 범위의 T 세포 결합 능력을 포괄한다.
- 도 4: 매우 낮은, 검출불가능한 T 세포 결합을 보여주는, 유동 세포측정법에 의해 결정된 바와 같은 인간화 CD3 (UniTE-huCD3-H1L1-T41K) 항체의 선택된 VH 친화도 변이체의 T 세포 결합 곡선.
- 도 5: 유동 세포측정법에 의해 결정된 바와 같은 인간화 CD3 (BisG1-huCD3-H1L1-X-FEAL/1014-헤르셉틴-FEAR) 항체의 선택된 VH 친화도 변이체의 T 세포 결합 곡선. 도시된 친화도 변이체는 야생형 반응 및 검출불가능한 반응 사이의 넓은 범위의 T 세포 결합 능력을 포괄한다.
- 도 6: 알라마르 블루 검정에 의해 측정된, 고형 종양 세포주에 대한 CD3 친화도 변이체의 세포독성. (a) NCI-N87 세포, 이펙터 세포 (T 세포): 종양 세포 (NCI-N87 세포) 비 = 3:1, 48시간 인큐베이션, n=2 공여자 (b) SKOV3 세포, T 세포: SKOV3 세포 비 = 4:1, 48시간 인큐베이션, n=2 공여자 (c) MDA-MB-231 세포, T 세포: MDA-MB-231 세포 비 = 8:1, 48시간 인큐베이션, n=2 공여자. 도시된 시험된 친화도 변이체는 모든 시험된 종양 세포주에 대한 야생형 반응 및 관찰되지 않는 세포독성 사이의 넓은 범위의 세포독성을 포괄한다.
- 도 7: 크로뮴 방출 검정에 의해 측정된, 혈액 (Daudi) 세포주에 대한 CD3 친화도 변이체의 세포독성. T 세포: Daudi 세포 비 = 10:1, 24시간 인큐베이션, 1 공여자. 도시된 시험된 친화도 변이체는 시험된 종양 세포주에 대한 야생형 반응 및 관찰되지 않는 세포독성 사이의 넓은 범위의 세포독성을 포괄한다.
- 도 8: NOD-SCID 마우스에서의 인간 PBMC 공동-생착 모델 NCI-N87에서의 CD3xHER2 이중특이적 항체의 세포독성. 인간 T 세포의 공급원으로서 HLA-A-매칭 인간 비자극된 PBMC를 NCI-N87 종양 세포와 함께 CD3 친화도 항체의 2종의 상이한 용량 수준 (0.5 및 0.05 mg/kg)으로 NOD-SCID 마우스에게 공동-접종하였다. 인간화 WT CD3 (huCD3) 및 4종의 상이한 CD3 친화도 변이체 (N57E, H101K, S110A, Y114M)를 시험하였다. (a) 평균 종양 부피를 0.05 mg/kg의 항체에 의한 치료 후 시간의 경과에 따라 추적하였다 (군당 n=4). (b) 평균 종양 부피를 0.5 mg/kg의 항체에 의한 치료 후 시간의 경과에 따라 추적하였다 (군당 n=4). (c) 제0일 0.05 mg/kg의 항체에 의한 치료 후 제44일에서의 평균 종양 부피 (군당 n=4). (d) 제0일 0.5 mg/kg의 항체에 의한 치료 후 제44일에서의 평균 종양 부피 (군당 n=4). c 및 d의 경우의 데이터에 대해 통계를 수행하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0199] 한 측면에서, 본 발명은 CD3에 대해 최적화된 친화도를 갖는 인간 CD3에 결합하는 인간화 또는 키메라 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명의 목적은 참조 항체 예컨대 VH 서열 서열식별번호: 4 및 VL 서열 서열식별번호: 8에 의해 명시된 항체와 비교하여 최적화된 인간화 또는 키메라 CD3 항체를 제공하는 것이다. 본 발명의 추가의 목적은 참조 항체 예컨대 VH 서열 서열식별번호: 4 및 VL 서열 서열식별번호: 8에 의해 명시된 항체와 비교

하여 최적화된 생체내 효능을 갖는 항체를 제공하는 것이다. 본 발명의 추가의 목적은 VH 서열 서열식별번호: 4 및 VL 서열 서열식별번호: 8에 의해 명시된 항체보다 CD3에 대해 더 낮은 결합 친화도를 갖는 항체를 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 VH 서열 서열식별번호: 4 및 VL 서열 서열식별번호: 8에 의해 명시된 항체보다 CD3에 대해 더 높은 결합 친화도를 갖는 항체를 제공하는 것이다.

- [0200] 한 측면에서 본 발명은 인간 CD3에 결합하는 인간화 또는 키메라 항체에 관한 것이며, 여기서 상기 항체는 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 결합 영역을 포함하고, 여기서 상기 VH 영역은 CDR1 서열식별번호: 1, CDR2 서열식별번호: 2 및 CDR3 서열식별번호: 3에 제시된 CDR 서열을 갖는 참조 항체의 3개의 CDR 서열 중 1개에서 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 T31M, T31P, N57, H101, G105, S110 및 Y114로 이루어진 군으로부터 선택된 위치 중 하나에 존재하고, 여기서 위치는 서열식별번호: 4의 참조 서열에 따라 넘버링된다. 서열식별번호: 4의 아미노산은 제1 아미노산에서 125번까지 N-말단에서 C-말단 방향으로 직접적인 수치상 넘버링 스킵에 따라 넘버링된다. 서열식별번호: 4에 상응하는 위치의 수치상 넘버링은 도 2에 예시된다. 추가로, CDR 영역은 IMGT 정의에 따라 주석이 달린다.
- [0201] 본 발명의 한 실시양태에서, 항체는 CDR1 서열식별번호: 1, CDR2 서열식별번호: 2 및 CDR3 서열식별번호: 3에 제시된 VH CDR 서열을 갖는 참조 항체와 비교하여 인간 CD3에 대해 감소되거나 증가된 결합 친화도를 갖는다.
- [0202] 본 발명의 일부 실시양태에서, 참조 항체와 비교하여 CD3 분자, 예컨대 CD3 펩티드, 예를 들어 서열식별번호: 402에 대해 감소된 결합 친화도를 갖는 항체는 표적 세포에 대해 참조 항체와 동일한 세포용해 활성을 유지할 수 있다.
- [0203] 본 발명의 한 실시양태에서 항체는 T31M 또는 T31P 돌연변이를 포함한다. 위치 T31은 서열식별번호: 4에 따른다.
- [0204] 본 발명의 한 실시양태에서 항체는 위치 N57에서 돌연변이를 포함한다. 위치 N57은 서열식별번호: 4에 따른다. 한 실시양태에서 돌연변이는 N57E이다.
- [0205] 본 발명의 한 실시양태에서 항체는 위치 H101에서 돌연변이를 포함한다. 위치 H101은 서열식별번호: 4에 따른다. 한 실시양태에서 돌연변이는 H101G 또는 H101N이다.
- [0206] 본 발명의 한 실시양태에서 항체는 위치 G105에서 돌연변이를 포함한다. 위치 G105는 서열식별번호: 4에 따른다. 한 실시양태에서 돌연변이는 G105P이다.
- [0207] 본 발명의 한 실시양태에서 항체는 위치 Y114에서 돌연변이를 포함한다. 위치 Y114는 서열식별번호: 4에 따른다. 한 실시양태에서 돌연변이는 Y114M, Y114R 또는 Y114V이다.
- [0208] 서열식별번호: 4 및 VL 서열 서열식별번호: 8에 의해 명시된 참조 항체는 실시예 7에 의해 예시된 바와 같이 서열식별번호: 402의 CD3 펩티드에 대해 1.5×10^{-8} M의 K_D 값에 상응하는 결합 친화도를 갖는다.
- [0209] 본 발명의 일부 실시양태에서 항체는 실시예 7에 기재된 바와 같이 생물층 간섭측정법에 의해 결정 시 서열식별번호: 402의 CD3 펩티드에 대해 1.5×10^{-8} M보다 낮은 결합 친화도, 예컨대 1.6×10^{-8} M 내지 9.9×10^{-8} M의 결합 친화도 또는 예컨대 1.0×10^{-7} 내지 9.9×10^{-7} M의 결합 친화도를 갖는다. 본 발명의 일부 실시양태에서 항체는 서열식별번호: 402의 CD3 펩티드에 대해 1.5×10^{-8} M보다 높은 결합 친화도, 예컨대 1.4×10^{-8} 내지 1.0×10^{-8} M, 예컨대 9.9×10^{-9} 내지 1.0×10^{-9} M을 갖는다.
- [0210] 한 실시양태에서, 본 발명은 인간 CD3에 결합하는 인간화 또는 키메라 항체에 관한 것이며, 여기서 상기 항체는 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 결합 영역을 포함하고, 여기서 상기 VH 영역은 하기로 이루어진 군 중 1개로부터 선택된 CDR 서열을 갖는 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다.
- [0211] a) 서열식별번호: 12, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0212] b) 서열식별번호: 14, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0213] c) 서열식별번호: 16, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0214] d) 서열식별번호: 18, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0215] e) 서열식별번호: 20, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

- [0216] f) 서열식별번호: 22, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0217] g) 서열식별번호: 24, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0218] h) 서열식별번호: 26, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0219] i) 서열식별번호: 28, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0220] j) 서열식별번호: 30, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0221] k) 서열식별번호: 32, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0222] l) 서열식별번호: 34, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0223] m) 서열식별번호: 36, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0224] n) 서열식별번호: 38, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0225] o) 서열식별번호: 40, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0226] p) 서열식별번호: 42, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0227] q) 서열식별번호: 44, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0228] r) 서열식별번호: 46, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0229] s) 서열식별번호: 48, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0230] t) 서열식별번호: 50, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0231] u) 서열식별번호: 52, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0232] v) 서열식별번호: 54, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0233] w) 서열식별번호: 56, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0234] x) 서열식별번호: 58, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0235] y) 서열식별번호: 60, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0236] z) 서열식별번호: 62, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0237] aa) 서열식별번호: 64, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0238] bb) 서열식별번호: 66, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0239] cc) 서열식별번호: 68, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0240] dd) 서열식별번호: 70, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0241] ee) 서열식별번호: 72, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0242] ff) 서열식별번호: 74, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0243] gg) 서열식별번호: 76, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0244] hh) 서열식별번호: 78, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0245] ii) 서열식별번호: 80, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0246] jj) 서열식별번호: 82, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0247] kk) 서열식별번호: 84, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0248] ll) 서열식별번호: 86, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0249] mm) 서열식별번호: 88, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0250] nn) 서열식별번호: 90, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0251] oo) 서열식별번호: 92, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

- [0252] pp) 서열식별번호: 94, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0253] qq) 서열식별번호: 96, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0254] rr) 서열식별번호: 98, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0255] ss) 서열식별번호: 1, 100, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0256] tt) 서열식별번호: 1, 102, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0257] uu) 서열식별번호: 1, 104, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0258] vv) 서열식별번호: 1, 106, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0259] ww) 서열식별번호: 1, 108, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0260] xx) 서열식별번호: 1, 110, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0261] yy) 서열식별번호: 1, 112, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0262] zz) 서열식별번호: 1, 114, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0263] aaa) 서열식별번호: 1, 116, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0264] bbb) 서열식별번호: 1, 118, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0265] ccc) 서열식별번호: 1, 120, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0266] ddd) 서열식별번호: 1, 122, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0267] eee) 서열식별번호: 1, 124, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0268] fff) 서열식별번호: 1, 126, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0269] ggg) 서열식별번호: 1, 128, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0270] hhh) 서열식별번호: 1, 130, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0271] iii) 서열식별번호: 1, 132, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0272] jjj) 서열식별번호: 1, 134, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0273] kkk) 서열식별번호: 1, 136, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0274] lll) 서열식별번호: 1, 138, 3에 제시된 CDR 서열;
- [0275] mmm) 서열식별번호: 1, 140, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0276] nnn) 서열식별번호: 1, 142, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0277] ooo) 서열식별번호: 1, 144, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0278] ppp) 서열식별번호: 1, 146, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0279] qqq) 서열식별번호: 1, 148, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0280] rrr) 서열식별번호: 1, 150, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0281] sss) 서열식별번호: 1, 152, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0282] ttt) 서열식별번호: 1, 154, 3에 제시된 CDR 서열;
- [0283] uuu) 서열식별번호: 1, 156, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0284] vvv) 서열식별번호: 1, 158, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0285] www) 서열식별번호: 1, 160, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0286] xxx) 서열식별번호: 1, 162, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0287] yyy) 서열식별번호: 1, 164, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

- [0288] zzz) 서열식별번호: 1, 166, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0289] aaaa) 서열식별번호: 1, 168, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0290] bbbb) 서열식별번호: 1, 2, 170에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0291] cccc) 서열식별번호: 1, 2, 172에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0292] dddd) 서열식별번호: 1, 2, 174에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0293] eeee) 서열식별번호: 1, 2, 176에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0294] ffff) 서열식별번호: 1, 2, 178에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0295] gggg) 서열식별번호: 1, 2, 180에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0296] hhhh) 서열식별번호: 1, 2, 182에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0297] iiii) 서열식별번호: 1, 2, 184에 제시된 CDR 서열;
- [0298] jjjj) 서열식별번호: 1, 2, 186에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0299] kkkk) 서열식별번호: 1, 2, 188에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0300] llll) 서열식별번호: 1, 2, 190에 제시된 CDR 서열;
- [0301] mmmm) 서열식별번호: 1, 2, 192에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0302] nnnn) 서열식별번호: 1, 2, 194에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0303] oooo) 서열식별번호: 1, 2, 196에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0304] pppp) 서열식별번호: 1, 2, 198에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0305] qqqq) 서열식별번호: 1, 2, 200에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0306] rrrr) 서열식별번호: 1, 2, 202에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0307] ssss) 서열식별번호: 1, 2, 204에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0308] tttt) 서열식별번호: 1, 2, 206에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0309] uuuu) 서열식별번호: 1, 2, 208에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0310] vvvv) 서열식별번호: 1, 2, 210에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0311] wwww) 서열식별번호: 1, 2, 212에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0312] xxxx) 서열식별번호: 1, 2, 214에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0313] yyyy) 서열식별번호: 1, 2, 216에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0314] zzzz) 서열식별번호: 1, 2, 218에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0315] aaaaa) 서열식별번호: 1, 2, 220에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0316] bbbbb) 서열식별번호: 1, 2, 222에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0317] ccccc) 서열식별번호: 1, 2, 224에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0318] ddddd) 서열식별번호: 1, 2, 226에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0319] eeeee) 서열식별번호: 1, 2, 228에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0320] fffff) 서열식별번호: 1, 2, 230에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0321] ggggg) 서열식별번호: 1, 2, 232에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0322] hhhhh) 서열식별번호: 1, 2, 234에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0323] iiii) 서열식별번호: 1, 2, 236에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

- [0324] jjjjj) 서열식별번호: 1, 2, 238에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0325] kkkkk) 서열식별번호: 1, 2, 240에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0326] lllll) 서열식별번호: 1, 2, 242에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0327] mmmmm) 서열식별번호: 1, 2, 244에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0328] nnnnn) 서열식별번호: 1, 2, 246에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0329] ooooo) 서열식별번호: 1, 2, 248에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0330] ppppp) 서열식별번호: 1, 2, 250에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0331] qqqqq) 서열식별번호: 1, 2, 252에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0332] rrrrr) 서열식별번호: 1, 2, 254에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0333] sssss) 서열식별번호: 1, 2, 256에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0334] ttttt) 서열식별번호: 1, 2, 258에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0335] uuuuu) 서열식별번호: 1, 2, 260에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0336] vvvvv) 서열식별번호: 1, 2, 262에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0337] wwwww) 서열식별번호: 1, 2, 264에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0338] xxxxx) 서열식별번호: 1, 2, 266에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0339] yyyyy) 서열식별번호: 1, 2, 268에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0340] zzzzz) 서열식별번호: 1, 2, 270에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0341] aaaaaa) 서열식별번호: 1, 2, 272에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0342] bbbbbb) 서열식별번호: 1, 2, 274에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0343] cccccc) 서열식별번호: 1, 2, 276에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0344] ddddd) 서열식별번호: 1, 2, 278에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0345] eeeee) 서열식별번호: 1, 2, 280에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0346] fffff) 서열식별번호: 1, 2, 282에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0347] gggggg) 서열식별번호: 1, 2, 284에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0348] hhhhhh) 서열식별번호: 1, 2, 286에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0349] iiiiii) 서열식별번호: 1, 2, 288에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0350] jjjjjj) 서열식별번호: 1, 2, 290에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0351] kkkkkk) 서열식별번호: 1, 2, 292에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0352] llllll) 서열식별번호: 1, 2, 294에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0353] mmmmm) 서열식별번호: 1, 2, 296에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0354] nnnnnn) 서열식별번호: 1, 2, 298에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및
- [0355] oooooo) 서열식별번호: 1, 2, 300에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.
- [0356] 한 실시양태에서, 본 발명은 인간 CD3에 결합하는 인간화 또는 키메라 항체에 관한 것이며, 여기서 상기 항체는 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 결합 영역을 포함하고, 여기서 상기 VH 영역은 하기로 이루어진 군 중 하나로 부터 선택된 CDR 서열을 갖는 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역을 포함한다.
- [0357] a) 서열식별번호: 54, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [T31M];

- [0358] b) 서열식별번호: 58, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [T31P];
- [0359] c) 서열식별번호: 1, 106, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [N57E];
- [0360] d) 서열식별번호: 1, 2, 176에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [H101G];
- [0361] e) 서열식별번호: 1, 2, 184에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [H101N];
- [0362] f) 서열식별번호: 1, 2, 220에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [G105P];
- [0363] g) 서열식별번호: 1, 2, 236에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [S110A];
- [0364] h) 서열식별번호: 1, 2, 244에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [S110G];
- [0365] i) 서열식별번호: 1, 2, 284에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114M];
- [0366] j) 서열식별번호: 1, 2, 292에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114R];
- [0367] k) 서열식별번호: 1, 2, 298에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114V] 및
- [0368] l) 전체적으로 3개의 CDR 서열에 걸쳐, a) 내지 k)에 제시된 바와 같은 3개의 CDR 서열 중 어느 하나와 적어도 90% 또는 적어도 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열이며, 단 서열식별번호: 1, 2, 3에 제시된 바와 같은 서열은 갖지 않는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.
- [0369] 한 실시양태에서, 본 발명은 인간 CD3에 결합하는 인간화 또는 키메라 항체에 관한 것이며, 여기서 상기 항체는 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 결합 영역을 포함하고, 여기서 상기 VH 영역은 하기로 이루어진 군 중 하나로부터 선택된 CDR 서열을 갖는 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역을 포함한다.
- [0370] a) 서열식별번호: 54, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [T31M];
- [0371] b) 서열식별번호: 58, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [T31P];
- [0372] c) 서열식별번호: 1, 106, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [N57E];
- [0373] d) 서열식별번호: 1, 2, 176에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [H101G];
- [0374] e) 서열식별번호: 1, 2, 184에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [H101N];
- [0375] f) 서열식별번호: 1, 2, 220에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [G105P];
- [0376] g) 서열식별번호: 1, 2, 236에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [S110A];
- [0377] h) 서열식별번호: 1, 2, 244에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [S110G];
- [0378] i) 서열식별번호: 1, 2, 284에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114M];
- [0379] j) 서열식별번호: 1, 2, 292에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114R];
- [0380] k) 서열식별번호: 1, 2, 298에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114V]; 및
- [0381] l) 전체적으로 3개의 CDR 서열에 걸쳐, 최대 5개의 추가의 돌연변이 또는 치환, 최대 4개의 추가의 돌연변이 또는 치환, 최대 3개의 추가의 돌연변이 또는 치환, 최대 2개의 추가의 돌연변이 또는 치환, 또는 최대 1개의 추가의 돌연변이 또는 치환을 갖고, 돌연변이 또는 치환은 바람직하게는 인간 CD3에 대한 결합 친화도를 변형시키는 것이 아닌, a) 내지 k)에 명시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.
- [0382] 한 실시양태에서, 본 발명은 인간 CD3에 결합하는 인간화 또는 키메라 항체에 관한 것이며, 여기서 상기 항체는 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 결합 영역을 포함하고, 여기서 상기 VH 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 서열 중 하나를 포함한다.
- [0383] a) 서열식별번호: 13에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0384] b) 서열식별번호: 15에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0385] c) 서열식별번호: 17에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0386] d) 서열식별번호: 19에 제시된 바와 같은 VH 서열;

- [0387] e) 서열식별번호: 21에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0388] f) 서열식별번호: 23에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0389] g) 서열식별번호: 25에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0390] h) 서열식별번호: 27에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0391] i) 서열식별번호: 29에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0392] j) 서열식별번호: 31에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0393] k) 서열식별번호: 33에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0394] l) 서열식별번호: 35에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0395] m) 서열식별번호: 37에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0396] n) 서열식별번호: 39에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0397] o) 서열식별번호: 41에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0398] p) 서열식별번호: 43에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0399] q) 서열식별번호: 45에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0400] r) 서열식별번호: 47에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0401] s) 서열식별번호: 49에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0402] t) 서열식별번호: 51에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0403] u) 서열식별번호: 53에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0404] v) 서열식별번호: 55에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0405] w) 서열식별번호: 57에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0406] x) 서열식별번호: 59에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0407] y) 서열식별번호: 61에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0408] z) 서열식별번호: 63에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0409] aa) 서열식별번호: 65에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0410] bb) 서열식별번호: 67에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0411] cc) 서열식별번호: 69에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0412] dd) 서열식별번호: 71에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0413] ee) 서열식별번호: 73에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0414] ff) 서열식별번호: 75에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0415] gg) 서열식별번호: 77에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0416] hh) 서열식별번호: 79에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0417] ii) 서열식별번호: 81에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0418] jj) 서열식별번호: 83에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0419] kk) 서열식별번호: 85에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0420] ll) 서열식별번호: 87에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0421] mm) 서열식별번호: 89에 제시된 바와 같은 VH 서열;
- [0422] nn) 서열식별번호: 91에 제시된 바와 같은 VH 서열;

[0423]	oo) 서열식별번호: 93에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0424]	pp) 서열식별번호: 95에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0425]	qq) 서열식별번호: 97에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0426]	rr) 서열식별번호: 99에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0427]	ss) 서열식별번호: 101에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0428]	tt) 서열식별번호: 103에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0429]	uu) 서열식별번호: 105에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0430]	vv) 서열식별번호: 107에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0431]	ww) 서열식별번호: 109에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0432]	xx) 서열식별번호: 111에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0433]	yy) 서열식별번호: 113에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0434]	zz) 서열식별번호: 115에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0435]	aaa) 서열식별번호: 117에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0436]	bbb) 서열식별번호: 119에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0437]	ccc) 서열식별번호: 121에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0438]	ddd) 서열식별번호: 123에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0439]	eee) 서열식별번호: 125에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0440]	fff) 서열식별번호: 127에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0441]	ggg) 서열식별번호: 129에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0442]	hhh) 서열식별번호: 131에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0443]	iii) 서열식별번호: 133에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0444]	jjj) 서열식별번호: 135에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0445]	kkk) 서열식별번호: 137에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0446]	lll) 서열식별번호: 139에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0447]	mmm) 서열식별번호: 141에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0448]	nnn) 서열식별번호: 143에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0449]	ooo) 서열식별번호: 145에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0450]	ppp) 서열식별번호: 147에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0451]	qqq) 서열식별번호: 149에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0452]	rrr) 서열식별번호: 151에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0453]	sss) 서열식별번호: 153에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0454]	ttt) 서열식별번호: 155에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0455]	uuu) 서열식별번호: 157에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0456]	vvv) 서열식별번호: 159에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0457]	www) 서열식별번호: 161에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0458]	xxx) 서열식별번호: 163에 제시된 바와 같은 VH 서열;

[0459]	yyy) 서열식별번호: 165에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0460]	zzz) 서열식별번호: 167에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0461]	aaaa) 서열식별번호: 169에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0462]	bbbb) 서열식별번호: 171에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0463]	cccc) 서열식별번호: 173에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0464]	dddd) 서열식별번호: 175에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0465]	eeee) 서열식별번호: 177에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0466]	ffff) 서열식별번호: 179에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0467]	gggg) 서열식별번호: 181에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0468]	hhhh) 서열식별번호: 183에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0469]	iiii) 서열식별번호: 185에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0470]	jjjj) 서열식별번호: 187에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0471]	kkkk) 서열식별번호: 189에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0472]	llll) 서열식별번호: 191에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0473]	mmmm) 서열식별번호: 193에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0474]	nnnn) 서열식별번호: 195에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0475]	oooo) 서열식별번호: 197에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0476]	pppp) 서열식별번호: 199에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0477]	qqqq) 서열식별번호: 201에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0478]	rrrr) 서열식별번호: 203에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0479]	ssss) 서열식별번호: 205에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0480]	tttt) 서열식별번호: 207에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0481]	uuuu) 서열식별번호: 209에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0482]	vvvv) 서열식별번호: 211에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0483]	www) 서열식별번호: 213에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0484]	xxxx) 서열식별번호: 215에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0485]	yyyy) 서열식별번호: 217에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0486]	zzzz) 서열식별번호: 219에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0487]	aaaaa) 서열식별번호: 221에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0488]	bbbbb) 서열식별번호: 223에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0489]	ccccc) 서열식별번호: 225에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0490]	dddd) 서열식별번호: 227에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0491]	eeeee) 서열식별번호: 229에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0492]	ffffff) 서열식별번호: 221에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0493]	ggggg) 서열식별번호: 223에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0494]	hhhhh) 서열식별번호: 225에 제시된 바와 같은 VH 서열;

[0495]	iiii) 서열식별번호: 227에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0496]	jjjj) 서열식별번호: 229에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0497]	kkkkk) 서열식별번호: 231에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0498]	lllll) 서열식별번호: 233에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0499]	mmmm) 서열식별번호: 235에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0500]	nnnnn) 서열식별번호: 237에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0501]	oooo) 서열식별번호: 239에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0502]	ppppp) 서열식별번호: 241에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0503]	qqqqq) 서열식별번호: 243에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0504]	rrrrr) 서열식별번호: 245에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0505]	sssss) 서열식별번호: 247에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0506]	ttttt) 서열식별번호: 249에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0507]	uuuuu) 서열식별번호: 251에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0508]	vvvvv) 서열식별번호: 253에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0509]	wwwww) 서열식별번호: 255에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0510]	xxxxx) 서열식별번호: 257에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0511]	yyyyy) 서열식별번호: 259에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0512]	zzzzz) 서열식별번호: 261에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0513]	aaaaa) 서열식별번호: 263에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0514]	bbbbb) 서열식별번호: 265에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0515]	ccccc) 서열식별번호: 267에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0516]	ddddd) 서열식별번호: 269에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0517]	eeeeee) 서열식별번호: 271에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0518]	ffffff) 서열식별번호: 273에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0519]	gggggg) 서열식별번호: 275에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0520]	hhhhh) 서열식별번호: 277에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0521]	iiiiii) 서열식별번호: 279에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0522]	jjjjjj) 서열식별번호: 281에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0523]	kkkkkk) 서열식별번호: 283에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0524]	llllll) 서열식별번호: 285에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0525]	mmmmm) 서열식별번호: 287에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0526]	nnnnn) 서열식별번호: 289에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0527]	ooooo) 서열식별번호: 291에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0528]	pppppp) 서열식별번호: 293에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0529]	qqqqqq) 서열식별번호: 295에 제시된 바와 같은 VH 서열;
[0530]	rrrrrr) 서열식별번호: 297에 제시된 바와 같은 VH 서열;

- [0531] ssssss) 서열식별번호: 299에 제시된 바와 같은 VH 서열 및
- [0532] tttttt) 서열식별번호: 301에 제시된 바와 같은 VH 서열.
- [0533] 한 실시양태에서, 본 발명은 인간 CD3에 결합하는 인간화 또는 키메라 항체에 관한 것이며, 여기서 상기 항체는 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 결합 영역을 포함하고, 여기서 상기 VH 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 서열 중 하나를 포함한다.
- [0534] a) 서열식별번호: 55에 제시된 바와 같은 VH 서열 [T31M],
- [0535] b) 서열식별번호: 59에 제시된 바와 같은 VH 서열 [T31P],
- [0536] c) 서열식별번호: 107에 제시된 바와 같은 VH 서열 [N57E]
- [0537] d) 서열식별번호: 177에 제시된 바와 같은 VH 서열 [H101G],
- [0538] e) 서열식별번호: 185에 제시된 바와 같은 VH 서열 [H101N],
- [0539] f) 서열식별번호: 221에 제시된 바와 같은 VH 서열 [G105P],
- [0540] g) 서열식별번호: 237에 제시된 바와 같은 VH 서열 [S110A],
- [0541] h) 서열식별번호: 245에 제시된 바와 같은 VH 서열 [S110G],
- [0542] i) 서열식별번호: 285에 제시된 바와 같은 VH 서열 [Y114M],
- [0543] j) 서열식별번호: 293에 제시된 바와 같은 VH 서열 [Y114R], 및
- [0544] k) 서열식별번호: 299에 제시된 바와 같은 VH 서열 [Y114V].
- [0545] 본 발명의 한 실시양태에서 인간화 또는 키메라 항체는 결합 영역을 포함하며, 여기서 상기 결합 영역은 가변 경쇄 (VL) 영역을 포함하고, 여기서 상기 VL 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR 서열을 갖는 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다.
- [0546] a) 서열식별번호: 6, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0547] b) 서열식별번호: 302, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0548] c) 서열식별번호: 304, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0549] d) 서열식별번호: 306, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0550] e) 서열식별번호: 308, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0551] f) 서열식별번호: 310, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0552] g) 서열식별번호: 312, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0553] h) 서열식별번호: 314, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0554] i) 서열식별번호: 316, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0555] j) 서열식별번호: 318, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0556] k) 서열식별번호: 320, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0557] l) 서열식별번호: 322, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0558] m) 서열식별번호: 324, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0559] n) 서열식별번호: 326, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0560] o) 서열식별번호: 328, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0561] p) 서열식별번호: 330, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0562] q) 서열식별번호: 6, GTN, 332에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0563] r) 서열식별번호: 6, GTN, 334에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

- [0564] s) 서열식별번호: 6, GTN, 336에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0565] t) 서열식별번호: 6, GTN, 338에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0566] u) 서열식별번호: 6, GTN, 340에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0567] v) 서열식별번호: 6, GTN, 342에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0568] w) 서열식별번호: 6, GTN, 344에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0569] x) 서열식별번호: 6, GTN, 346에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0570] y) 서열식별번호: 6, GTN, 348에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0571] z) 서열식별번호: 6, GTN, 350에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0572] aa) 서열식별번호: 6, GTN, 352에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0573] bb) 서열식별번호: 6, GTN, 354에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0574] cc) 서열식별번호: 6, GTN, 356에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0575] dd) 서열식별번호: 6, GTN, 358에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0576] ee) 서열식별번호: 6, GTN, 360에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0577] ff) 서열식별번호: 6, GTN, 362에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0578] gg) 서열식별번호: 6, GTN, 364에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0579] hh) 서열식별번호: 6, GTN, 366에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0580] ii) 서열식별번호: 6, GTN, 368에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0581] jj) 서열식별번호: 6, GTN, 370에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0582] kk) 서열식별번호: 6, GTN, 372에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0583] ll) 서열식별번호: 6, GTN, 374에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0584] mm) 서열식별번호: 6, GTN, 376에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0585] nn) 서열식별번호: 6, GTN, 378에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0586] oo) 서열식별번호: 6, GTN, 380에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0587] pp) 서열식별번호: 6, GTN, 382에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0588] qq) 서열식별번호: 6, GTN, 384에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0589] rr) 서열식별번호: 6, GTN, 386에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0590] ss) 서열식별번호: 6, GTN, 388에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0591] tt) 서열식별번호: 6, GTN, 390에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0592] uu) 서열식별번호: 6, GTN, 392에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및
- [0593] vv) 서열식별번호: 6, GTN, 394에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.
- [0594] 본 발명의 또 다른 실시양태에서 인간화 또는 키메라 항체는 가변 경쇄 (VL) 영역을 포함하는 결합 영역을 포함하며, 여기서 상기 VL 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 VL 서열 중 하나를 포함한다.
- [0595] a) 서열식별번호: 8에 제시된 바와 같은 VL 서열; 및
- [0596] b) 서열식별번호: 10에 제시된 바와 같은 VL 서열.
- [0597] 본원에 사용된 용어 "항체"는 유의한 시간, 예컨대 적어도 약 30분, 적어도 약 45분, 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 12시간, 약 24시간 또는 그 초과, 약 48시간 또는 그 초과, 약 3, 4, 5, 6, 7일 또는 그 초과 등의 반감기, 또는 임의의 다른 관련된 기능적으로 규정된 시간 (예컨

대, 항원에 대한 항체 결합과 연관된 생리학적 반응의 유도, 촉진, 향상 및/또는 조정에 충분한 시간 및/또는 항체가 이펙터 활성을 동원하기에 충분한 시간)으로 전형적인 생리학적 조건 하에 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 갖는 이뮤노글로불린 분자, 이뮤노글로불린 분자의 단편, 또는 그 중 어느 하나의 유도체를 지칭하는 것으로 의도된다. 항원과 상호작용하는 결합 영역 (또는 본원에서 또한 사용될 수 있는 결합 도메인, 둘 다의 용어는 동일한 의미를 가짐)은 이뮤노글로불린 분자의 중쇄 및 경쇄 둘 다의 가변 영역을 포함한다. 항체 (Ab)의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예컨대 이펙터 세포 및 T 세포) 및 보체계의 성분, 예컨대 보체 활성화의 고전적 경로의 제1 성분인 C1q를 포함하는 숙주 조직 또는 인자에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 상기 나타난 바와 같이, 본원에 사용된 용어 항체는 달리 언급되거나 문맥상 분명하게 모순되지 않는 한, 항원에 특이적으로 상호작용하는, 예컨대 결합하는 능력을 보유하는 항체의 단편을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있음이 밝혀졌다. 용어 "항체" 내에 포함되는 결합 단편의 예는 (i) Fab' 또는 Fab 단편, 즉 V_L , V_H , C_L 및 C_{H1} 도메인으로 이루어진 1가 단편, 또는 W02007059782 (젠맵 A/S(Genmab A/S))에 기재된 바와 같은 1가 항체; (ii) $F(ab')_2$ 단편, 즉 힌지 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편; (iii) 본질적으로 V_H 및 C_{H1} 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 및 (iv) 본질적으로 항체의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어진 Fv 단편을 포함한다. 또한, Fv 단편의 2개의 도메인인 V_L 및 V_H 가 별개의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 V_L 및 V_H 영역이 쌍형성하여 1가 분자 (단일 쇠 항체 또는 단일 쇠 Fv (scFv))로 공지됨, 예를 들어, 문헌 [Bird et al., Science 242, 423-426 (1988) 및 Huston et al., PNAS USA 85, 5879-5883 (1988)] 참조)를 형성하는 단일 단백질 쇠로서 형성되도록 할 수 있는 합성 링커에 의해 재조합 방법을 사용하여 연결될 수 있다. 상기 단일 쇠 항체는 달리 언급되거나 문맥상 분명하게 모순되지 않는 한, 용어 항체에 포함된다. 상기 단편이 일반적으로 항체의 의미 내에 포함되지만, 이들은 집합적으로 및 각각 독립적으로 상이한 생물학적 특성 및 유용성을 나타내는 본 발명의 고유한 특색이다. 본 발명의 문맥에서 이들 및 다른 유용한 항체 단편이 본원에서 추가로 논의된다. 또한, 용어 항체는 달리 명시되지 않는 한, 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체 (mAb), 키메라 항체 및 인간화 항체, 및 임의의 공지된 기술, 예컨대 효소적 절단, 펩티드 합성, 및 재조합 기술에 의해 제공되는, 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 갖는 항체 단편 (항원-결합 단편)을 또한 포함한다는 것을 이해하여야 한다. 생성되는 항체는 임의의 이소형을 가질 수 있다.

[0598] 본원에 사용된 용어 "이뮤노글로불린 중쇄", "이뮤노글로불린의 중쇄" 또는 "중쇄"는 이뮤노글로불린의 쇠 중의 하나를 지칭하는 것으로 의도된다. 중쇄는 전형적으로 중쇄 가변 영역 (본원에서 VH 로 약칭됨) 및 이뮤노글로불린의 이소형을 규정하는 중쇄 불변 영역 (본원에서 CH 로 약칭됨)으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 전형적으로 3개의 도메인, 즉 $CH1$, $CH2$, 및 $CH3$ 으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 추가로 힌지 영역을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "이뮤노글로불린"은 폴리펩티드 쇠의 2개의 쌍 (한 쌍의 경쇄 (L) 및 한 쌍의 중쇄 (H))으로 이루어진 구조상 관련된 당단백질의 부류를 지칭하는 것으로 의도되고, 여기서 4개의 쇠는 모두 디설피드 결합에 의해 잠재적으로 상호 연결된다. 이뮤노글로불린의 구조는 잘 특징화되어 있다 (예를 들어 [14] 참조). 이뮤노글로불린 (예를 들어 IgG)의 구조 내에서, 2개의 중쇄는 소위 "힌지 영역"에서 디설피드 결합을 통해 상호 연결된다. 중쇄와 마찬가지로, 각각의 경쇄는 전형적으로 여러 영역; 경쇄 가변 영역 (본원에서 VL 로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역 (본원에서 CL 로 약칭됨)으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 전형적으로 하나의 도메인, 즉 CL 로 구성된다. 또한, VH 및 VL 영역은 추가로, 보다 보존된, 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 영역이 산재된, 상보성 결정 영역 (CDR)으로도 불리는 초가변 영역 (또는 서열이 초가변성일 수 있고/거나 구조상 규정된 루프를 형성할 수 있는 초가변 영역)으로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL 은 전형적으로 아미노-말단으로부터 카르복시-말단으로 하기 순서: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다 ([15] 참조). CDR 서열은 IMGT에서 제공된 방법을 사용하여 결정될 수 있다 [16]-[17].

[0599] 본원에 사용된 용어 "이소형"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 코딩되는 이뮤노글로불린 (하위)부류 (예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE, 또는 IgM) 또는 그의 임의의 동종이형, 예컨대 IgG1m(za) 및 IgG1m(f) [서열식별번호: 407]를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 IgG1 부류 또는 그의 임의의 동종이형의 이뮤노글로불린의 중쇄를 포함한다. 또한, 각각의 중쇄 이소형은 카파 (κ) 또는 람다 (λ) 경쇄와 조합될 수 있다.

[0600] 본원에 사용된 용어 "키메라 항체"는 가변 영역이 비-인간 종으로부터 유래되고 (예를 들어 설치류로부터 유래되고) 불변 영역이 상이한 종, 예컨대 인간으로부터 유래된 것인 항체를 지칭한다. 키메라 항체는 항체 조작에 의해 생성될 수 있다. "항체 조작"은 상이한 종류의 항체 변형에 대해 사용되는 일반 용어이고, 통상의 기술자

에게 널리 공지된 방법이다. 특히, 키메라 항체는 [18]에 기재된 바와 같은 표준 DNA 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 따라서, 키메라 항체는 유전자 조작된 재조합 항체일 수 있다. 일부 키메라 항체는 유전자적 및 효소적 둘 다로 조작될 수 있다. 키메라 항체를 생성하는 것은 통상의 기술자의 지식 범위 내에 포함되고, 따라서, 본 발명에 따른 키메라 항체의 생성은 본원에 기재된 바와 다른 방법에 의해 수행될 수 있다. 치료 용도를 위한 키메라 모노클로날 항체가 항체 면역원성을 감소시키기 위해 개발된다. 이들은 전형적으로 관심 항원에 특이적인 비-인간 (예를 들어 뮤린) 가변 영역, 및 인간 불변 항체 중쇄 및 경쇄 도메인을 함유할 수 있다. 키메라 항체의 문맥에서 사용된 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 이뮤노글로불린의 중쇄 및 경쇄 둘 다의 CDR 및 프레임워크 영역을 포함하는 영역을 지칭한다.

[0601] 본원에 사용된 용어 "인간화 항체"는 인간 항체 불변 도메인 및 인간 가변 도메인에 대한 높은 수준의 서열 상동성을 갖도록 변형된 비-인간 가변 도메인을 포함하는 유전자 조작된 비-인간 항체를 지칭한다. 이것은 함께 항원 결합 부위를 형성하는 6개의 비-인간 항체 상보성-결정 영역 (CDR)을 상동성 인간 수용자 프레임워크 영역 (FR) 상에 그래프팅함으로써 달성될 수 있다 ([19]-[20] 참조). 모 항체의 결합 친화도 및 특이성을 완전히 재구성하기 위해, 모 항체 (즉, 비-인간 항체)로부터의 프레임워크 잔기의 인간 프레임워크 영역 내로의 치환 (복귀-돌연변이)이 필요할 수 있다. 구조적 상동성 모델링은 항체의 결합 특성에 중요한 프레임워크 영역 내의 아미노산 잔기를 확인하는 것을 도울 수 있다. 따라서, 인간화 항체는 비-인간 CDR 서열, 주로 비-인간 아미노산 서열에 1개 이상의 아미노산 복귀-돌연변이를 임의로 포함하는 인간 프레임워크 영역, 및 완전한 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 임의로, 바람직한 특징, 예컨대 친화도 및 생물화학적 특성을 갖는 인간화 항체를 수득하기 위해, 반드시 복귀-돌연변이일 필요는 없는 추가의 아미노산 변형이 적용될 수 있다.

[0602] 본 발명의 임의의 측면 또는 실시양태에 따른 인간화 또는 키메라 항체는 "인간화 또는 키메라 CD3 항체", "본 발명의 인간화 또는 키메라 항체", "CD3 항체", 또는 "본 발명의 CD3 항체"로 불릴 수 있고, 이들은 문맥상 모순되지 않는 한 모두 동일한 의미 및 목적을 갖는다.

[0603] 비-인간 기원의 항체의 아미노산 서열은 인간 기원의 항체와 별개의 것이고, 따라서 비-인간 항체는 인간 환자에게 투여될 때 잠재적으로 면역원성이다. 그러나, 항체의 비-인간 기원에도 불구하고, 그의 CDR 절편은 항체가 그의 표적 항원에 결합하는 능력을 담당하고, 인간화는 항체의 특이성 및 결합 친화도를 유지하는 것을 목표로 한다. 따라서, 비-인간 치료 항체의 인간화는 이러한 인간화 항체가 비-인간 기원의 항체의 특이성 및 결합 친화도를 동시에 유지하면서 인간에서 그의 면역원성을 최소화하기 위해 수행된다.

[0604] 본원에 사용된 용어 "결합 영역"은 예를 들어 세포, 박테리아, 또는 비리온에 존재하는 임의의 분자, 예컨대 폴리펩티드에 결합할 수 있는 항체의 영역을 지칭한다.

[0605] 본원에 사용된 용어 "결합"은 항체의 미리 결정된 항원 또는 표적에 대한 결합을 지칭하고, 결합은 전형적으로 예를 들어 항원을 리간드로서 및 항체를 분석물로서 사용하여 비아코어(BIAcore) 3000 기기에서 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 기술에 의해 결정 시 약 10^{-6} M 이하, 예를 들어 10^{-7} M 이하, 예컨대 약 10^{-8} M 이하, 예컨대 약 10^{-9} M 이하, 약 10^{-10} M 이하, 또는 약 10^{-11} M 또는 심지어 그 미만의 K_D 에 상응하는 친화도에 의하고, 미리 결정된 항원 또는 밀접하게-관련된 항원 이외의 다른 비-특이적 항원 (예를 들어, BSA, 카세인)에 대한 그의 친화도보다 적어도 10배 더 낮은, 예컨대 적어도 100배 더 낮은, 예를 들어 적어도 1,000배 더 낮은, 예컨대 적어도 10,000배 더 낮은, 예를 들어 적어도 100,000배 더 낮은 K_D 에 상응하는 친화도로 미리 결정된 항원에 결합한다. 친화도가 더 낮은 정도는 항체의 K_D 에 의존적이기 때문에, 항체의 K_D 가 매우 낮을 때 (즉, 항체가 고도로 특이적일 때), 항원에 대한 친화도가 비-특이적 항원에 대한 친화도보다 더 낮은 정도는 적어도 10,000배일 수 있다. 본원에 사용된 용어 " K_D " (M)는 특정한 항체-항원 상호작용의 해리 평형 상수를 지칭한다.

[0606] 본원에 사용된 용어 "인간 CD3"은 T 세포 보조-수용체 단백질 복합체의 일부이고 4개의 별개의쇄로 구성된 인간 분화 클러스터 3 단백질을 지칭한다. 또한, CD3은 다른 종에서 발견되고, 따라서, 용어 "CD3"은 본원에서 사용될 수 있고, 문맥상 모순되지 않으면 인간 CD3으로 제한되지 않는다. 포유동물에서, 복합체는 CD3 γ (감마)쇄 (인간 CD3 γ 쇄 스위스프로트 P09693, 또는 시노물구스 원숭이 CD3 γ 스위스프로트 Q95LI7), CD3 δ (델타)쇄 (인간 CD3 δ 스위스프로트 P04234, 또는 시노물구스 원숭이 CD3 δ 스위스프로트 Q95LI8), 2개의 CD3 ϵ (엡실론)쇄 (인간 CD3 ϵ 스위스프로트 P07766; 또는 시노물구스 CD3 ϵ 스위스프로트 Q95LI5), 레서스 CD3 ϵ (스위스프로트 G7NCB9), 및 CD3 ζ (제타)쇄 (인간 CD3 ζ 스위스프로트 P20963, 시노물구스 원숭이 CD3 ζ 스위스프로트 Q09TK0)를 포함한다. 이들쇄는 T 세포 수용체 (TCR)로 공지된 분자와 회합하고, T 림프구에서 활성화

화 신호를 생성한다. TCR 및 CD3 분자는 함께 TCR 복합체를 포함한다.

- [0607] 스위스프로트 번호로 언급되는 아미노산 서열이 단백질의 번역 후에 제거되는 신호 펩티드를 포함한다는 것은 통상의 기술자의 지식 범위 내에 포함된다. 따라서, 세포 표면에 제시된 단백질, 예컨대 CD3은 신호 펩티드를 포함하지 않는다. 특히, 표 1에 열거된 아미노산 서열은 신호 펩티드를 포함하지 않는다. 표 1에 열거된 바와 같은 이러한 단백질은 "성숙 단백질"로 불릴 수 있다. 따라서, 서열식별번호: 398은 성숙 인간 CD3 δ (델타)의 아미노산 서열을 보여주고, 서열식별번호: 399는 성숙 인간 CD3 ϵ (엡실론)의 아미노산 서열을 보여주고, 서열식별번호: 403은 성숙 시노몰구스 CD3 ϵ 의 아미노산 서열을 보여주고, 서열식별번호: 404는 성숙 레서스 CD3 ϵ 의 아미노산 서열을 보여준다. 따라서, 본원에 사용된 용어 "성숙"은 임의의 신호 또는 리더 서열을 포함하지 않는 단백질을 지칭한다.
- [0608] 신호 펩티드 서열 상동성, 길이, 및 절단 부위 위치가 상이한 단백질 사이에서 유의하게 다르다는 것은 널리 공지되어 있다. 신호 펩티드는 상이한 방법에 의해 결정될 수 있고, 예를 들어 본 발명의 서열식별번호: 399는 시그널피(SignalP) 어플리케이션 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP/>)에서 이용가능함에 따라 결정되었다.
- [0609] 특정한 실시양태에서, 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체는 CD3의 엡실론쇄, 예컨대 인간 CD3의 엡실론쇄(서열식별번호: 399)에 결합한다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 인간화 또는 키메라 항체는 인간 CD3 ϵ (엡실론)(서열식별번호: 402)의 N-말단부의 아미노산 1-27 내의 에피토프에 결합한다. 이러한 특정한 실시양태에서, 항체는 심지어 다른 비-인간 영양류 중, 예컨대 시노몰구스 원숭이(시노몰구스 CD3 엡실론 서열식별번호: 403) 및/또는 레서스 원숭이(레서스 CD3 엡실론 서열식별번호: 404)와 추가로 교차-반응할 수 있다.
- [0610] 프레임워크 영역을 추가로 포함하는, 본원에 규정된 바와 같은 CDR 서열을 포함하는 본 발명에 따른 항체는 원래의 항체와 비교하여 CDR 서열 외부의 서열이 상이할 수 있지만, 완전한 결합 능력을 여전히 보유한다. 따라서, 본 발명은 또한 본원에 기재된 임의의 서열에 특정 서열 동일성을 갖는 가변 영역의 아미노산 서열을 포함하는 항체에 관한 것이다.
- [0611] 본 발명의 문맥에서 사용된 용어 "서열 동일성"은 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려하여 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수(즉, % 상동성 = 동일한 위치의 #/위치의 총 # x 100)로서의 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성을 지칭한다. 2개의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 이. 마이어스(E. Meyers) 및 더블유. 밀러(W. Miller) [21]의 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다. 또한, 2개의 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 니들만(Needleman) 및 분쉬(Wunsch) 알고리즘 [22]을 사용하여 결정될 수 있다. 다중 정렬은 바람직하게는 Clustal W 알고리즘 [23] (예를 들어, 벡터 NTI 어드밴스(Vector NTI Advance)® 소프트웨어 버전 11.5에 사용되는 바와 같음; 인비트로젠 인크.(Invitrogen Inc.))를 사용하여 수행된다.
- [0612] 따라서, 본 발명의 한 실시양태에서, 항체는 중쇄 가변(VH) 영역을 포함하는 결합 영역을 포함하며, 여기서 상기 VH 영역은 하기로 이루어진 군 중 하나로부터 선택된 3개의 CDR 서열을 갖는 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역을 포함한다.
- [0613] a) 서열식별번호: 54, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [T31M];
- [0614] b) 서열식별번호: 58, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [T31P];
- [0615] c) 서열식별번호: 1, 106, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [N57E];
- [0616] d) 서열식별번호: 1, 2, 176에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [H101G];
- [0617] e) 서열식별번호: 1, 2, 184에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [H101N];
- [0618] f) 서열식별번호: 1, 2, 220에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [G105P];
- [0619] g) 서열식별번호: 1, 2, 236에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [S110A];
- [0620] h) 서열식별번호: 1, 2, 244에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [S110G];
- [0621] i) 서열식별번호: 1, 2, 284에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114M];
- [0622] j) 서열식별번호: 1, 2, 292에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114R];

- [0623] k) 서열식별번호: 1, 2, 298에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114V]; 및
- [0624] 1) 전체적으로 3개의 CDR 서열에 걸쳐, a) 내지 k)에 제시된 바와 같은 3개의 CDR 서열 중 어느 하나와 적어도 90% 또는 적어도 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열이며, 단 서열식별번호: 1, 2, 3에 제시된 바와 같은 서열은 갖지 않는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.
- [0625] 본 문헌의 서열 표 1에 예시된 바와 같은 VH 영역은 125개의 아미노산 서열로 이루어진다. 따라서, 124개의 아미노산 위치가 상기 열거된 제1 VH 서열 중 하나와 동일한 125개의 아미노산으로 이루어진 제2 VH 서열은 상기 제1 VH 서열과 99.2% 서열 동일성을 갖는다. 120개의 아미노산 위치가 상기 열거된 제1 VH 서열 중 하나와 동일한 125개의 아미노산으로 이루어진 제2 서열은 상기 제1 VH 서열과 96% 서열 동일성을 갖는다. 115개의 아미노산 위치가 상기 열거된 제1 VH 서열 중 하나와 동일한 125개의 아미노산으로 이루어진 제2 서열은 상기 제1 VH 서열과 92% 서열 동일성을 갖는다.
- [0626] 그의 특정한 실시양태에서, VH 영역은 상기 그룹에 명시된 바와 같은 VH 서열 중 적어도 하나와 적어도 96% 아미노산 서열 동일성을 갖는다.
- [0627] 본 발명의 한 실시양태에서 돌연변이는 VH 영역의 프레임워크 영역에 위치한다. 따라서, 일부 실시양태에서 VH 영역의 3개의 CDR 서열은 본 발명의 항체와 100% 동일하지만, 아미노산 변이가 VH 영역의 프레임워크 영역에서 발생할 수 있다. 프레임워크 영역에서의 이러한 아미노산 변이는, 바람직하게는, CDR이 서열식별번호: 407의 참조 프레임으로 구성된 항체와 비교하여 CD3에 대한 항체의 결합 친화도를 변화시키지 않을 수 있다.
- [0628] 서열 동일성에서 변이를 유발하는 VH 서열에서의 돌연변이는 바람직하게는 보존적, 물리적 또는 기능적 아미노산일 수 있다. 유사한 아미노산에 의한 아미노산의 치환은 모 항체의 기능성을 유지시킬 가능성을 증가시킬 수 있다.
- [0629] 본 발명의 한 실시양태에서 항체는 인간화 항체이다.
- [0630] 본 발명의 한 실시양태에서 항체는 전장 항체이다.
- [0631] 본 발명에 따른 인간화 항체는 인간 가변 프레임워크 영역으로 사용하기 위한 적절한 상동성 정도를 갖는 중쇄 및 경쇄 인간 서열을 확인하기 위해 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 인간 배선 가변 영역 서열의 데이터베이스에 대해 비교함으로써 생성될 수 있다. 일련의 인간화 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 예를 들어 무린 CDR을 프레임워크 영역 (상기 기재된 바와 같이 확인된) 상에 그래프팅하고, 필요한 경우에, 항체 결합 효율의 회복에 중요할 수 있는 확인된 잔기의 특이적 무린 서열로의 복귀-돌연변이 (특이적 위치(들)에서 프레임워크 영역 내의 인간 아미노산 잔기 중 1개 이상의 비-인간 아미노산으로의 복귀 돌연변이)에 의해 설계될 수 있다. 인 실리코 기술; iTope™ 및 TCED™의 적용에 의해 결정되는 바와 같은, 잠재적인 T 세포 에피토프의 발생률이 가장 낮은 변이체 서열을 선택할 수 있다 ([24], [25], 및 [26]).
- [0632] 게다가, 본 발명에 따른 인간화 항체는 또한 "탈면역화"될 수 있다. 탈면역화는 단백질 서열, 예컨대 본 발명에 따른 인간화 항체 내에서와 같이 요구될 수 있고, 인간 T 세포 에피토프의 존재는 이들이 헬퍼 T 세포를 활성화하는 잠재력을 갖기 때문에 면역원성 위험 프로파일을 증가시킬 수 있다. 헬퍼 T 세포의 이러한 활성화는 탈면역화에 의해 회피될 수 있다. 탈면역화는 항체의 결합 친화도를 유의하게 감소시키지 않으면서 T 세포 에피토프를 제거하기 위해 인간화 항체의 아미노산 서열 내에 돌연변이를 도입함으로써 수행될 수 있다.
- [0633] 따라서, 본 발명의 한 실시양태에서, 인간화 항체는 (i) 비-인간 전체 가변 중쇄 서열 및/또는 전체 가변 경쇄 서열을 인간 배선 서열의 데이터베이스와 비교하는 단계, (ii) 비-인간 서열에 대해 최고의 상동성을 갖는 인간 배선 서열을 선택하여 인간화 서열을 수득하는 단계, (iii) 필요한 경우에 복귀-돌연변이(들)에 의해 인간화 서열을 최적화하는 단계, 및 (iv) 서열을 적합한 발현 시스템에서 발현시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 생산될 수 있다.
- [0634] 따라서, 본 발명에 따른 전장 항체는 (i) 비-인간 가변 중쇄 서열 및 가변 경쇄 서열을 인간 배선 서열의 데이터베이스와 비교하는 단계, (ii) 비-인간 서열에 대해 최고의 상동성을 갖는 인간 배선 서열을 선택하는 단계, (iii) 선택된 인간 배선 내에 비-인간 CDR을 그래프팅하여 인간화 서열을 수득하는 단계, (iv) 필요한 경우에 복귀-돌연변이(들)에 의해 인간화 서열을 최적화하는 단계, (v) 불변 중쇄 및 경쇄 서열을 확인하는 단계, 및 (vi) 완전한 중쇄 서열 및 완전한 경쇄 서열을 적합한 발현 시스템에서 발현시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 생산될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 전장 항체는 실시예 1에 기재된 바와 같이 생산될 수 있다. CDR 서열 또는 전체 가변 영역 서열로부터 출발하여 전장 항체를 생산하는 것은 통상의 기술자의 지식 범위 내에 포

함된다. 따라서, 통상의 기술자는 본 발명에 따른 전장 항체를 생성하는 방법을 알 것이다.

- [0635] 본원에 사용된 용어 "완전한 중쇄 서열"은 가변 중쇄 및 불변 중쇄 서열로 이루어진 서열을 지칭한다.
- [0636] 본원에 사용된 용어 "완전한 경쇄 서열"은 가변 경쇄 및 불변 경쇄 서열로 이루어진 서열을 지칭한다.
- [0637] 복귀-돌연변이(들)은 표준 DNA 돌연변이유발에 의해 도입될 수 있다. DNA 돌연변이유발을 위한 이러한 표준 기술은 [18]에 기재되어 있다. 대안적으로, 상업적으로 입수가 가능한 키트, 예컨대 퀵체인지(Quickchange)TM 부위-지정 돌연변이유발 키트 (스트라타진(Stratagene))를 사용하거나, 또는 신생 DNA 합성에 의해 요구되는 복귀-돌연변이를 도입할 수 있다.
- [0638] 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 인간화 항체이다.
- [0639] 키메라 항체는 비-인간 (예컨대 뮈린) 항체의 모든 불변 영역 서열을 인간 기원의 불변 영역 서열로 치환함으로써 생성될 수 있다. 따라서, 전체 비-인간 가변 영역 서열은 키메라 항체 내에 유지된다. 따라서, 본 발명에 따른 키메라 항체는 비-인간 가변 중쇄 (서열식별번호: 405), 비-인간 가변 경쇄 서열 (서열식별번호: 406), 인간 불변 중쇄 및 인간 불변 경쇄 서열을 적합한 발현 시스템에서 발현시켜 전장 키메라 항체를 생성하는 단계를 포함하는 방법에 의해 생산될 수 있다. 대안적 방법이 사용될 수 있다. 키메라 항체를 생산하는 이러한 방법은 통상의 기술자의 지식 범위 내에 포함되고, 따라서, 통상의 기술자는 본 발명에 따른 키메라 항체를 생산하는 방법을 알 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 키메라 항체를 제조하기 위해, 본 발명에 따른 돌연변이를 비-인간 (예컨대 뮈린) VH 또는 VL 서열 내로 도입할 것이다.
- [0640] 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 키메라 항체이다.
- [0641] 한 실시양태에서, 항체는 전장 항체이다. 본원에 사용된 용어 "전장 항체"는 그의 이소형의 야생형 항체에서 정상적으로 발견되는 것에 상응하는 모든 중쇄 및 경쇄 불변 및 가변 도메인을 함유하는 항체 (예를 들어, 모 항체 또는 변이체 항체)를 지칭한다.
- [0642] 한 실시양태에서, 항체는 제1 및 제2 이뮤노글로불린 중쇄를 포함하는 Fc 영역을 포함한다.
- [0643] 본원에 사용된 용어 "Fc 영역"은 N-말단에서 C-말단 방향으로 적어도 힌지 영역, CH2 영역 및 CH3 영역을 포함하는 영역을 지칭한다. Fc 영역은 힌지 영역의 N-말단 단부에 CH1 영역을 추가로 포함할 수 있다.
- [0644] 본원에 사용된 용어 "힌지 영역"은 이뮤노글로불린 중쇄의 힌지 영역을 지칭한다. 따라서, 예를 들어 인간 IgG1 항체의 힌지 영역은 카바트(Kabat)에 제시된 바와 같은 Eu 넘버링에 따른 아미노산 216-230에 상응한다.
- [0645] 달리 언급되거나 문맥상 모순되지 않는 한, 불변 영역 서열의 아미노산은 본원에서 Eu-넘버링 지수 ([27]에 기재됨)에 따라 넘버링되고, 이는 "카바트에 제시된 바와 같은 Eu 넘버링에 따라", "카바트에 따른 Eu 넘버링", 또는 "Eu 넘버링 시스템에 따라"로 불릴 수 있다.
- [0646] 본원에 사용된 용어 "CH1 영역" 또는 "CH1 도메인"은 이뮤노글로불린 중쇄의 CH1 영역을 나타낸다. 따라서, 예를 들어 인간 IgG1 항체의 CH1 영역은 Eu 넘버링 시스템에 따른 아미노산 118-215에 상응한다. 그러나, CH1 영역은 또한 본원에 기재된 바와 같은 임의의 다른 하위유형일 수 있다.
- [0647] 본원에 사용된 용어 "CH2 영역" 또는 "CH2 도메인"은 이뮤노글로불린 중쇄의 CH2 영역을 나타낸다. 따라서, 예를 들어 인간 IgG1 항체의 CH2 영역은 Eu 넘버링 시스템에 따른 아미노산 231-340에 상응한다. 그러나, CH2 영역은 또한 본원에 기재된 바와 같은 임의의 다른 하위유형일 수 있다.
- [0648] 본원에 사용된 용어 "CH3 영역" 또는 "CH3 도메인"은 이뮤노글로불린 중쇄의 CH3 영역을 나타낸다. 따라서, 예를 들어 인간 IgG1 항체의 CH3 영역은 Eu 넘버링 시스템에 따른 아미노산 341-447에 상응한다. 그러나, CH3 영역은 또한 본원에 기재된 바와 같은 임의의 다른 하위유형일 수 있다.
- [0649] 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 중쇄의 이소형은 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이뮤노글로불린 중쇄는 각각의 이뮤노글로불린 부류 내의 임의의 동종이형, 예컨대 IgG1m(f) (서열식별번호: 407)일 수 있다. 따라서, 하나의 특정한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 중쇄의 이소형은 IgG1, 또는 그의 임의의 동종이형, 예컨대 IgG1m(f) (서열식별번호: 407)이다.
- [0650] T 세포 수용체 (TCR)의 일부인 항원 CD3을 표적화할 때, T 세포 특이적 세포 사멸 메카니즘이 바람직하다. 다른 이펙터 기능, 예를 들어 보체 활성화는 필요하지 않을 수 있고, 따라서, 이펙터 기능의 감소가 바람직하다. C1q 결합은 보체 캐스케이드의 제1 단계이고, 따라서 항체의 보체-의존성 세포독성 (CDC) 능력에 대한 지표로서

기능한다. 항체에 대한 C1q의 결합이 회피될 수 있으면, 보체 캐스케이드의 활성화도 회피될 수 있다.

[0651] 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 상기 항체에 대한 C1q의 결합이 야생형 항체와 비교하여 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 적어도 99.9%, 또는 100%만큼 감소하도록 변형된 Fc 영역을 포함하며, 여기서 C1q 결합은 ELISA에 의해 결정된다. 바람직한 실시양태에서, 항체는, 상기 항체에 대한 C1q의 결합이 야생형 항체와 비교하여 적어도 99% 내지 100%만큼 감소하도록 변형된 Fc 영역을 포함하며, 여기서 C1q 결합은 ELISA에 의해 결정된다.

[0652] 본원에 사용된 용어 "변형된"은 야생형 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일하지 않은 Fc 영역의 아미노산 서열을 지칭한다. 즉, 예를 들어, C1q에 대한 결합 부위, 다른 이펙터 분자에 대한 결합 부위 또는 Fc 수용체 (FcR)에 대한 결합을 변경하기 위해 야생형 Fc 영역의 특정 위치에서의 아미노산 잔기가 치환, 결실 또는 삽입된다. 아미노산 서열의 이러한 변형(들)은 1개 이상의 아미노산을 보존적 아미노산으로 치환함으로써 제조될 수 있거나 또는 1개 이상의 아미노산을 야생형에 존재하는 아미노산과 물리적으로 및/또는 기능적으로 유사한 대안적 아미노산으로 치환함으로써 제조될 수 있다. 치환은 또한 비-보존적 아미노산으로 치환함으로써 이루어질 수 있다.

[0653] 본 발명의 문맥에서, 아미노산은 보존적 또는 비-보존적 아미노산으로 기재될 수 있고, 따라서 그에 따라 분류될 수 있다. 아미노산 잔기는 또한 대안적 물리적 및 기능적 특성에 의해 규정된 부류로 분류될 수 있다. 따라서, 아미노산의 부류는 하기 표 중 하나 또는 둘 다에 반영될 수 있다:

[0654] 보존적 부류의 아미노산 잔기

산성 잔기	D 및 E
염기성 잔기	K, R, 및 H
친수성 비하전 잔기	S, T, N, 및 Q
지방족 비하전 잔기	G, A, V, L, 및 I
비-극성 비하전 잔기	C, M, 및 P
방향족 잔기	F, Y, 및 W

[0655]

[0656] 아미노산 잔기의 대안적 물리적 및 기능적 분류

알콜 기-함유 잔기	S 및 T
지방족 잔기	I, L, V, 및 M
시클로알케닐-회합 잔기	F, H, W, 및 Y
소수성 잔기	A, C, F, G, H, I, L, M, R, T, V, W, 및 Y
음으로 하전된 잔기	D 및 E
극성 잔기	C, D, E, H, K, N, Q, R, S, 및 T
양으로 하전된 잔기	H, K, 및 R
소형 잔기	A, C, D, G, N, P, S, T, 및 V
극소형 잔기	A, G, 및 S
턴 형성에 수반되는 잔기	A, C, D, E, G, H, K, N, Q, R, S, P, 및 T
가요성 잔기	Q, T, K, S, G, P, D, E, 및 R

[0657]

[0658] 본 발명의 문맥에서, 항체, 예컨대 인간화 또는 키메라 항체 내의 치환은 하기와 같이 표시된다:

[0659] 원래의 아미노산 - 위치 - 치환된 아미노산;

[0660] 아미노산에 대한 널리 인식되는 명명법을 참조하여, 임의의 아미노산 잔기를 나타내기 위해 코드 Xaa 및 X를 포함하는 3문자 코드 또는 1문자 코드가 사용된다. 따라서, 표기법 "L234F" 또는 "Leu234Phe"는, 항체가 아미노산 위치 234에서 류신의 페닐알라닌에 의한 치환을 포함한다는 것을 의미한다.

[0661] 주어진 위치에서 하나의 아미노산의 임의의 다른 아미노산으로의 치환은 하기와 같이 언급된다:

- [0662] 원래의 아미노산 - 위치; 또는 예를 들어 "L234".
- [0663] 원래의 아미노산(들) 및/또는 치환된 아미노산(들)이, 모든 아미노산(들)은 아니지만, 1개 초과 아미노산을 포함할 수 있는 변형의 경우에, 1개 초과 아미노산은 ", " 또는 "/"로 분리될 수 있다. 예를 들어, 위치 234에서 류신의 페닐알라닌, 아르기닌, 리신 또는 트립토판으로의 치환은 하기와 같다:
- [0664] "Leu234Phe,Arg,Lys,Trp" 또는 "Leu234Phe/Arg/Lys/Trp" 또는 "L234F,R,K,W" 또는 "L234F/R/K/W" 또는 "L234의 F, R, K 또는 W로의 치환".
- [0665] 이러한 명칭은 본 발명의 문맥에서 상호교환가능하게 사용될 수 있지만, 동일한 의미 및 목적을 갖는다.
- [0666] 또한, 용어 "치환"은 다른 19개의 천연 아미노산 중의 어느 하나로, 또는 다른 아미노산, 예컨대 비-천연 아미노산으로의 치환을 포괄한다. 예를 들어, 위치 234에서 아미노산 L의 치환은 각각의 하기 치환을 포함한다: 234A, 234C, 234D, 234E, 234F, 234G, 234H, 234I, 234K, 234M, 234N, 234Q, 234R, 234S, 234T, 234V, 234W, 234P, 및 234Y. 이것은 명칭 234X와 동등한 것이고, 여기서 X는 원래의 아미노산 이외의 다른 임의의 아미노산을 나타낸다. 이들 치환은 또한 L234A, L234C 등, 또는 L234A,C 등 또는 L234A/C/등으로 나타내어질 수 있다. 본원에서 이러한 치환 중 어느 하나를 구체적으로 포함하도록, 본원에 언급된 각각의 및 모든 위치에 유추를 통해 동일하게 적용된다.
- [0667] 본 발명에 따른 항체는 또한 아미노산 잔기의 결실을 포함할 수 있다. 이러한 결실은 "del"로 표시될 수 있고, 예를 들어 L234del 표기를 포함한다. 따라서, 이러한 실시양태에서, 위치 234의 류신은 아미노산 서열로부터 결실되었다.
- [0668] 용어 "아미노산" 및 "아미노산 잔기"는 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다.
- [0669] 본 발명의 한 실시양태에서, 항체는 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 결합 영역을 포함하며, 여기서 상기 VH 영역은 하기로 이루어진 군 중 하나로부터 선택된 3개의 CDR 서열을 갖는 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역을 포함한다.
- [0670] a) 서열식별번호: 54, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [T31M];
- [0671] b) 서열식별번호: 58, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [T31P];
- [0672] c) 서열식별번호: 1, 106, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [N57E];
- [0673] d) 서열식별번호: 1, 2, 176에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [H101G];
- [0674] e) 서열식별번호: 1, 2, 184에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [H101N];
- [0675] f) 서열식별번호: 1, 2, 220에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [G105P];
- [0676] g) 서열식별번호: 1, 2, 236에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [S110A];
- [0677] h) 서열식별번호: 1, 2, 244에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [S110G];
- [0678] i) 서열식별번호: 1, 2, 284에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114M];
- [0679] j) 서열식별번호: 1, 2, 292에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114R];
- [0680] k) 서열식별번호: 1, 2, 298에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114V], 및
- [0681] l) 전체적으로 3개의 CDR 서열에 걸쳐, 최대 5개의 추가의 돌연변이 또는 치환, 최대 4개의 추가의 돌연변이 또는 치환, 최대 3개의 추가의 돌연변이 또는 치환, 최대 2개의 추가의 돌연변이 또는 치환, 또는 최대 1개의 추가의 돌연변이 또는 치환을 갖고, 돌연변이 또는 치환은 바람직하게는 인간 CD3에 대한 결합 친화도를 변형시키는 것이 아닌, a) 내지 k)에 명시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.
- [0682] 본 발명의 한 실시양태에서 추가의 돌연변이 또는 치환은 보존적, 물리적 또는 기능적 아미노산이다.
- [0683] 일부 실시양태에서 CD3에 대한 결합은 전장 CD3 예컨대 T 세포 상에 제시된 CD3에 대한 결합일 수 있다. 다른 실시양태에서 CD3에 대한 결합은 예를 들어 서열식별번호: 402에 제시된 바와 같은 CD3 펩티드에 대한 결합일 수 있다. CD3 펩티드에 대한 결합 및 임의의 추가의 돌연변이가 CD3에 대한 결합을 변형시킬 수 있는지 여부는 실시예 7에 개시된 바와 같은 생물층 간섭측정법에 의해 결정될 수 있다.
- [0684] 한 실시양태에서, 항체는 제1 및 제2 이뮤노글로불린 중쇄를 포함하는 Fc 영역을 포함한다.

- [0685] 본원에 사용된 용어 "C1q 결합"은 항체가 그의 항원에 결합할 때 상기 항체에 대한 C1q의 결합을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "그의 항원에 결합된"은 생체내 및 시험관내 둘 다에서 그의 항원에 대한 항체의 결합을 지칭한다.
- [0686] C1q 결합을 언급할 때 본원에 사용된 용어 "감소된"은 야생형 항체에 대한 C1q 결합과 비교하여 항체에 대한 C1q의 결합을 감소, 최소화 또는 심지어 완전히 억제하는 본 발명에 따른 항체의 능력을 지칭한다.
- [0687] 본원에 사용된 용어 "감소된" 또는 "감소" 또는 그의 임의의 변형은, 인간 CD3에 결합하는 항체의 결합 친화도와 관련하여 사용되는 경우에, 참조 결합 친화도와 비교하여 더 낮은 결합 친화도를 지칭한다. 이러한 문맥에서, 참조 결합 친화도는 서열식별번호: 402의 CD3 펩티드에의 결합 시, 실시예 7에 기재된 바와 같은 생물층 간 섭측정법에 의해 결정된, VH 서열 서열식별번호: 4 및 VL 서열 서열식별번호: 8에 의해 명시된 참조 항체의 결합 친화도일 수 있다.
- [0688] 본원에 사용된 용어 "결합 친화도"는 결합이 전형적으로 K_D 에 상응하는 친화도를 갖는, 미리 결정된 항원 또는 표적에 대한 항체의 결합을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 " K_D " (M)는 특정한 항체-항원 상호작용의 해리 평형 상수를 지칭한다.
- [0689] 본 발명에 따른 항체의 비교 검정에서의 사용과 관련하여 본원에 사용된 용어 "야생형 항체"는 불활성이 아닌 것을 제외하고 시험되는 항체와 동일한 항체를 지칭한다. 이러한 문맥에서, 용어 "불활성"은 C1q 결합을 ELISA에 의해 결정한 경우에 C1q의 결합이 감소되거나 존재하지 않는; T 세포 증식을 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)-기반 기능적 검정에서 측정할 경우에 PBMC 기반 기능적 검정에서 결정된 바와 같이 Fc-매개된 T 세포 증식이 감소되거나 존재하지 않는; 및/또는 PBMC-기반 기능적 검정에서 결정된 바와 같이 Fc-매개된 CD69 발현이 감소되거나 존재하지 않는 변형된 Fc 영역을 지칭한다. 따라서, 야생형 항체는 이뮤노글로불린 중쇄에 자연 발생 아미노산을 포함하고, 즉, 항체는 예를 들어 C1q, Fc 수용체 등과 상호작용하는 항체의 능력을 변경 또는 감소시킬 수 있는 임의의 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 따라서, 이러한 야생형 항체는 예를 들어 C1q에 결합할 수 있는 활성화 항체를 유지할 것이다. 야생형 항체 및 본 발명의 항체는 항체를 이중특이적 항체 등으로 만들기 위해, 이펙터 기능을 유도하는 항체의 능력에 영향을 미치는 것과는 다른 아미노산 변형을 포함할 수 있다.
- [0690] 본원에 사용된 용어 "ELISA"는 기질을 확인하기 위해 항체 및 색상 변화를 사용하는 시험인 효소-연결된 면역흡착 검정을 지칭한다. 제1 특이적 항체는 플레이트 표면에 부착된다. 여기에, 샘플로부터의 단백질이 첨가되고, 상기 제1 특이적 항체에 대한 결합이 시험된다. 샘플로부터의 항체에 결합하는 제2 항체를 첨가한다. 제2 항체는 효소에 연결되고, 최종 단계에서 효소의 기질을 함유하는 물질이 첨가된다. 후속 반응은 검출가능한 신호, 가장 통상적으로는 기질의 색상 변화를 생성한다. ELISA 방법의 개념은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, ELISA를 수행하기 위한 다양한 방법이 본 발명에 따른 항체를 평가하는 방법의 일부인 것으로 고려된다.
- [0691] 구체적으로, C1q에 결합하는 본 발명에 따른 항체의 능력은 (i) 상기 항체를 96-웰 플레이트 상에 코팅하는 단계, (ii) 3% 혈청을 첨가하는 단계, (iii) 항-인간 C1q 항체를 첨가하는 단계, (iv) 플레이트를 발색시키는 단계, 및 (v) OD_{405 nm}에서 측정하는 단계를 포함하는 ELISA에 의해 결정될 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 상기 항체에 대한 C1q의 결합이 야생형 항체와 비교하여 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 100%만큼 감소되도록 변형된 Fc 영역을 포함하고, 여기서 C1q 결합은 (i) 상기 항체를 96-웰 플레이트 상에 코팅하는 단계, (ii) 3% 혈청을 첨가하는 단계, (iii) 항-인간 C1q를 첨가하는 단계, (iv) 플레이트를 발색시키는 단계, 및 (v) OD_{405 nm}에서 측정하는 단계를 포함하는 ELISA에 의해 결정된다.
- [0692] 본원에 사용된 용어 "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 특정 세포의 표면에서 발견되는 단백질을 지칭한다. FcR은 항체의 Fc 영역에 결합한다. 이들이 인식하는 항체의 유형에 기초하여 분류되는 여러 상이한 유형의 FcR이 존재한다. 예를 들어, Fc γ (감마) 수용체는 IgG 부류의 항체에 결합한다.
- [0693] 본원에 사용된 용어 "Fc γ 수용체", "Fc 감마 수용체" 또는 "Fc γ R"은 이뮤노글로불린 슈퍼패밀리에 속하는 Fc 수용체의 군을 지칭하고, 오피소닌화된 (코팅된) 미생물의 식세포작용을 유도하기 위한 가장 중요한 Fc 수용체이다. 이러한 패밀리는 그의 상이한 분자 구조로 인해 그의 항체 친화도가 상이한 여러 구성원, Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIa (CD32a), Fc γ RIIb (CD32b), Fc γ RIIIa (CD16a), Fc γ RIIIb (CD16b)를 포함한다.
- [0694] Fc-매개된 이펙터 기능은 인간 이뮤노글로불린 G (IgG) 분자의 생물학적 활성의 일부를 형성한다. 이러한 이펙터 기능의 예는 예를 들어 다양한 이펙터 분자의 Fc 영역에 대한 결합에 의해 촉발되는 항체-의존성 세포-매개

된 세포독성 (ADCC) 및 보체-의존성 세포독성 (CDC)을 포함한다. 본 발명의 문맥에서, "Fc 결합", "Fc 수용체 결합", "FcR 결합", 및 "항체 Fc 영역의 FcR에 대한 결합"은 Fc 영역의 Fc 수용체 (FcR) 또는 이펙터 분자에 대한 결합을 지칭한다. 용어 "Fc γ R 결합" 및 "Fc γ RI 결합"은 각각 Fc 감마 수용체 및 Fc 감마 수용체 I에 대한 Fc 영역의 결합을 지칭한다. CD3 항체가 T 세포에 결합할 때, CD3 항체의 야생형 Fc 영역은 다른 세포, 예를 들어 단핵구 상에 제시된 FcR에 결합하고, 이는 T 세포의 비-특이적, Fc-매개된 활성화로 이어진다. 이러한 T 세포의 비-특이적, Fc-매개된 활성화는 바람직하지 않을 수 있다. 또한, T 세포는 표적화된, 또는 표적-특이적 T 세포 활성화에 의해 활성화될 수 있다. 이러한 표적화된 T 세포 활성화는 다양한 적응증, 예컨대 암의 치료를 위해 고도로 바람직할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "표적화된 T 세포 활성화"는 특이적 표적, 예컨대 종양 세포 상의 종양 표적에 결합하는 제1 결합 영역 결합, 및 T 세포 특이적 표적, 예컨대 CD3에 결합하는 제2 결합 영역을 포함하는 이중특이적 항체의 사용에 의해 T 세포를 특이적 세포, 예컨대 종양 세포로 지시하는 것을 지칭한다. 따라서, T 세포의 특이적 세포, 예를 들어 종양 세포에 대한 표적화는, 결합 영역 중 하나는 T 세포 상에 제시된 CD3에 결합하고 다른 결합 영역은 예를 들어 종양 세포 상의 표적 특이적 항원에 결합하는 이중특이적 항체의 사용에 의해 용이해질 수 있다. 비-특이적, Fc-매개된 T 세포 활성화가 여전히 가능할 수 있지만, 따라서 Fc-매개된 가교를 통한 이러한 바람직하지 않은 비-특이적, Fc-매개된 T 세포 활성화는 회피되어야 하고, Fc 영역을 이러한 활성화에 대해 불활성으로 만듦으로써 불능화될 수 있다. 이에 의해, 상기 불활성 Fc 영역과 제시된 Fc 수용체 사이의 상호작용은 방지된다.

[0695] 본 발명에 따른 항체는 Fc 영역에 변형을 포함할 수 있다. 항체가 이러한 변형을 포함하는 경우에, 이는 불활성, 또는 비-활성화 항체가 될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "불활성화", "불활성" 또는 "비-활성화"는 적어도 임의의 Fc γ 수용체에 결합할 수 없거나, FcR을 통한 Fc-매개된 가교를 유도할 수 없거나, Fc 영역을 통해 표적 항원의 FcR-매개된 가교를 유도할 수 없거나, 또는 C1q에 결합할 수 없는 Fc 영역을 지칭한다. 인간화 또는 키메라 CD3 항체의 Fc 영역의 불활성화는 단일특이적 포맷의 항체를 사용하여 유리하게 시험되지만, 이렇게 확인된 불활성 Fc 영역은 이중특이적 또는 다른 인간화 또는 키메라 다중특이적 CD3 항체에서 사용될 수 있다.

[0696] 치료 항체 개발을 위해 Fc 감마 수용체 및 C1q와의 상호작용에 불활성인 항체의 Fc 영역을 제조하기 위해 여러 변이체가 구축될 수 있다. 이러한 변이체의 예가 본원에 기재된다.

[0697] 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 야생형 항체와 비교하여 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 99% 또는 100%만큼 감소된 Fc-매개된 T 세포 증식을 매개하도록 변형된 Fc 영역을 포함하며, 여기서 상기 T 세포 증식은 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)-기반 기능적 검정에서 측정된다.

[0698] T 세포 증식을 언급하는 경우에 용어 "감소시키다"는 야생형 항체에 의해 결합된 T 세포의 증식과 비교하여 T 세포의 증식을 감소, 최소화 또는 심지어 완전히 억제하는 본 발명에 따른 항체의 능력을 지칭한다. T 세포 증식을 감소시키는 항체의 능력은 PBMC-기반 기능적 검정에 의해 평가될 수 있다. 한 실시양태에서, 검정은 인간 PBMC를 사용하여 수행된다. 또 다른 실시양태에서, 검정은 시노물구스 PBMC를 사용하여 수행된다. 또 다른 실시양태에서, 검정은 레서스 PBMC를 사용하여 수행된다. 본 발명에 따른 항체는 교차반응성이기 때문에, 본원에 기재된 바와 같은 PBMC-기반 검정은 사용되는 종의 PBMC가 항체의 교차-반응성 스펙트럼 내에 존재하는 한 T 세포 증식의 감소를 보여주기 위해 임의의 종, 예를 들어 인간, 시노물구스 또는 레서스 원숭이의 PBMC를 사용하여 수행될 수 있다.

[0699] 본원에 사용된 용어 "말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)-기반 기능적 검정"은 본 발명의 항체의 기능적 특성, 예컨대 T 세포 증식 또는 CD69 발현에 영향을 미치는 상기 항체의 능력을 평가하기 위해 사용되는 검정을 지칭하고, 여기서 존재하는 유일한 세포는 말초 혈액 단핵 세포이다. 따라서, 한 실시양태에서, T 세포 증식은 PBMC를 37°C에서 5% (vol/vol) CO₂ 가습 인큐베이터 내에서 3일 동안 1-1000 ng/mL 범위의 항체와 함께 인큐베이션하는 단계, 증식하는 세포의 DNA 내로 혼입되는 화학적 화합물, 예컨대 BrdU를 첨가하는 단계, 5시간 동안 인큐베이션하는 단계, 세포를 펠릿화하는 단계, 세포를 건조시키는 단계, 임의로 세포를 4°C에서 저장하는 단계, 세포를 ELISA 플레이트에 코팅하는 단계, 항-BrdU-퍼옥시다제와 함께 90분 동안 실온에서 인큐베이션하는 단계, 약 30분 동안 1 mg/mL 2,2'-아지노-비스 (3-에틸벤조티아졸린-6-술폰산)으로 발색시키는 단계, 100 μ L 2% 옥살산을 첨가하여 반응을 정지시키는 단계, 및 적합한 마이크로플레이트 판독기에서 405 nm에서 흡광도를 측정하는 단계를 포함하는 방법에 의해 측정된다.

[0700] 본원에 사용된 용어 "증식"은 세포 분열의 문맥에서 세포 성장을 지칭한다.

[0701] 본원에 사용된 용어 "BrdU"는 5-브로모-2'-데옥시우리딘을 지칭하고, 이것은 티미딘의 동족체이다. BrdU가 제한된 시간 (예를 들어 4시간) 동안 세포 배양물에 첨가되는 경우에, 이는 증식하는 세포의 DNA 내로 혼입될 것

이다. 세포를 고정한 후, 혼입된 BrdU의 검출은 항-BrdU-퍼옥시다제를 사용하여 ELISA에서 수행될 수 있다. 따라서, BrdU 혼입은 증식에 대한 척도이다.

[0702] 한 실시양태에서, 항체는 상기 항체가 Fc-매개된 CD69 발현을 야생형 항체와 비교하여 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 99% 또는 100%만큼 감소시키도록 변형된 Fc 영역을 포함하며, 여기서 상기 Fc-매개된 CD69 발현은 PBMC-기반 기능적 검정에서 결정된다.

[0703] 특히, T 세포 활성화 마커 CD69의 발현 수준을 언급할 때 용어 "감소"는 T 세포가 CD3에 결합된 야생형 항체에 의해 결합되고 Fc 수용체와 상호작용하는 경우의 CD69의 발현 수준과 비교하여 CD69의 발현 수준에서의 감소를 지칭한다. CD69의 발현을 감소시키는 항체의 능력은 PBMC-기반 기능적 검정에 의해 평가할 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, CD69의 발현은 PBMC를 37°C에서 5% (vol/vol) CO₂ 가습 인큐베이터 내에서 16-24시간 동안 1-1000 ng/mL 범위의 항체와 함께 인큐베이션하는 단계, 세포를 세척하는 단계, 세포를 4°C에서 마우스 항-인간 CD28-PE 및 마우스-항-인간 CD69-APC 항체로 염색하는 단계, 및 유동 세포측정법에 의해 CD28 양성 세포 상에서의 CD69-발현을 결정하는 단계를 포함하는 방법에 의해 측정한다.

[0704] 본원에 사용된 용어 "CD69"는 CD69 유전자에 의해 코딩되는 인간 막횡단 C-형 렉틴 단백질인 분화 클러스터 69를 지칭한다. 생체내 및 시험관내 둘 다에서 T 림프구 및 자연 킬러 (NK) 세포의 활성화는 CD69의 발현을 유도한다. CD69는 증식을 포함한 세포 활성화 사건에 수반되는 신호 전달 수용체로서 기능하고, 자연 킬러 세포 및 혈소판을 포함한 림프구, 및 특이적 유전자의 유도에서 신호-전달 수용체로서 기능한다.

[0705] 본원에 사용된 용어 "말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)-기반 기능적 검정"은 본 발명의 항체의 기능적 특성, 예컨대 T 세포 증식 또는 CD69 발현에 영향을 미치는 상기 항체의 능력을 평가하기 위해 사용되는 검정을 지칭하고, 여기서 존재하는 유일한 세포는 말초 혈액 단핵 세포이다. PBMC-기반 기능적 검정은 (i) PBMC를 항체와 함께 37°C에서 5% (vol/vol) CO₂ 가습 인큐베이터 내에서 약 16-24시간 동안 인큐베이션하는 단계, (ii) 세포를 세척하는 단계, (iii) 세포를 4°C에서 마우스 항-인간 CD28-PE 및 마우스-항-인간 CD69-APC 항체로 염색하는 단계, 및 (iv) CD69 발현이 평가될 때, 유동 세포측정법에 의해 CD28 양성 세포 상에서 CD69 발현을 결정하는 단계를 포함한다.

[0706] C1q 및 Fc 감마 수용체와의 상호작용에서 지배적인 역할을 수행하는 Fc 영역 내의 아미노산은 변형될 수 있다. 변형될 수 있는 아미노산 위치의 예는 위치 L234, L235 및 P331을 포함한다. 그의 조합, 예컨대 L234F/L235E/P331S는 인간 CD64, CD32A, CD16 및 C1q에 대한 결합에서 현저한 감소를 유발할 수 있다.

[0707] 따라서, 한 실시양태에서, L234, L235 및 P331에 상응하는 적어도 하나의 위치의 아미노산은 각각 A, A 및 S일 수 있다 ([1], [28]). 또한, L234F 및 L235E 아미노산 치환은 Fc 감마 수용체 및 C1q와의 상호작용이 제거된 Fc 영역을 생성할 수 있다 ([29]-[30]). 따라서, 한 실시양태에서, L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F 및 E일 수 있다. D265A 아미노산 치환은 모든 Fc 감마 수용체에 대한 결합을 감소시키고 ADCC를 방지할 수 있다 ([31]). 따라서, 한 실시양태에서, D265에 상응하는 위치의 아미노산은 A일 수 있다. C1q에 대한 결합은 위치 D270, K322, P329, 및 P331을 돌연변이시키므로써 제거될 수 있다. 이들 위치를 D270A 또는 K322A 또는 P329A 또는 P331A로 돌연변이시키는 것은 CDC 활성이 결여된 항체를 제조할 수 있다 ([32]). 따라서, 한 실시양태에서, D270, K322, P329 및 P331에 상응하는 적어도 하나의 위치의 아미노산은 각각 A, A, A, 및 A일 수 있다.

[0708] Fc 영역의 Fc 감마 수용체 및 C1q와의 상호작용을 최소화하는 대안적 접근법은 항체의 글리코실화 부위의 제거에 의한다. 위치 N297을 예를 들어 Q, A, 및 E로 돌연변이시키는 것은 IgG-Fc 감마 수용체 상호작용에 중요한 글리코실화 부위를 제거한다. 따라서, 한 실시양태에서, N297에 상응하는 위치의 아미노산은 G, Q, A 또는 E일 수 있다 ([33]). Fc 영역과 Fc 감마 수용체의 상호작용을 최소화하기 위한 또 다른 대안적 접근법은 하기 돌연변이에 의해 수득될 수 있다; P238A, A327Q, P329A 또는 E233P/L234V/L235A/G236del ([31]).

[0709] 대안적으로, 인간 IgG2 및 IgG4 하위부류는 C1q 및 Fc 감마 수용체와 그의 상호작용이 자연적으로 손상된 것으로 생각되지만, Fc γ 수용체 (Fc 감마 수용체)와의 상호작용이 보고되었다 ([34]-[35]). 이들 잔여 상호작용을 제거하는 돌연변이가 둘 다의 이소형에서 이루어질 수 있고, 이는 FcR 결합과 연관된 원치않는 부작용을 감소시킨다. IgG2의 경우에, 이들은 L234A 및 G237A를, IgG4의 경우에는 L235E를 포함한다. 따라서, 한 실시양태에서, 인간 IgG2 중쇄의 L234 및 G237에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A 및 A일 수 있다. 한 실시양태에서, 인간 IgG4 중쇄의 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 E일 수 있다.

- [0710] IgG2 항체에서 Fc 감마 수용체 및 C1q와의 상호작용을 추가로 최소화하기 위한 다른 접근법은 [36] 및 [37]에 기재된 것을 포함한다.
- [0711] 항체의 힌지 영역이 또한 Fc 감마 수용체 및 보체와의 상호작용에 중요할 수 있다 ([38]-[39]). 따라서, 힌지 영역 내의 돌연변이 또는 힌지 영역의 결실은 항체의 이펙터 기능에 영향을 미칠 수 있다.
- [0712] 본원에 사용된 용어 "가교"는 항체 Fc 영역에 대한 결합을 통해 FcR-보유 세포에 의해 표적 항원에 결합된 항체 Fab 아암(들) (1가 또는 2가)의 간접 브리징을 지칭한다. 따라서, 표적 항원-보유 세포 상의 그의 표적 항원에 결합하는 항체는 FcR을 발현하는 또 다른 세포와 가교될 수 있다.
- [0713] 본원에 사용된 용어 "비특이적 사멸"은 T 세포 또는 다른 이펙터 세포의 세포독성 기능에 의한, 상기 세포의 종양 표적 항원-비의존성 활성화를 통한 세포의 사멸을 지칭한다. 따라서, 비특이적 사멸은 종양-표적 보유 세포가 예를 들어 CDC의 유도에 의해 종양 표적에 결합하는 항체에 의해서가 아니라, 예를 들어 세포독성 T 세포에 의해 사멸될 수 있다는 것을 의미한다.
- [0714] 비-활성화 Fc 영역은 Fc 영역 내의 적어도 5개의 특이적 아미노산 위치 중 1개 이상을 변형시킴으로써 수득될 수 있다.
- [0715] 한 실시양태에서, 항체는 제1 및 제2 이뮤노글로불린 중쇄를 포함하는 Fc 영역을 포함한다.
- [0716] 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 제1 및 제2 이뮤노글로불린 중쇄를 포함하고, 여기서 상기 제1 및 제2 이뮤노글로불린 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, D265, N297, 및 P331에 상응하는 위치에서 1개 이상의 아미노산은 각각 L, L, D, N, 및 P가 아니다.
- [0717] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, D265, N297, 및 P331에 상응하는 위치에서 1개 이상의 아미노산은 각각 L, L, D, N, 및 P가 아니다.
- [0718] 또 다른 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치에서 1개 이상의 아미노산은 각각 L, L 및 D가 아니고, 인간 IgG1 중쇄의 N297 및 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 N 및 P이다.
- [0719] 본원에 사용된 용어 "위치에 상응하는 아미노산"은 인간 IgG1 중쇄 내의 아미노산 위치 번호를 지칭한다. 달리 언급되거나 문맥상 모순되지 않는 한, 불변 영역 서열의 아미노산은 본원에서 Eu-넘버링 지수 ([27]에 기재됨)에 따라 넘버링된다. 따라서, 또 다른 서열 내의 아미노산 또는 절편"에 상응하는" 하나의 서열 내의 아미노산 또는 절편은 전형적으로 디폴트 설정에서 표준 서열 정렬 프로그램, 예컨대 ALIGN, ClustalW 또는 유사한 프로그램을 사용하여 다른 아미노산 또는 절편과 정렬되고 인간 IgG1 중쇄에 대해 적어도 50%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 동일성을 갖는 것이다. 서열 또는 서열 내의 절편을 정렬하여 본 발명에 따른 아미노산 위치에 상응하는 서열 내의 위치를 결정하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있는 것으로 간주된다.
- [0720] 본 발명의 문맥에서, 아미노산은 상기 기재된 바와 같이 규정될 수 있다.
- [0721] 중쇄 내의 아미노산을 언급할 때 용어 "아미노산은 ...가 아니다" 또는 유사한 표현은 아미노산이, 언급된 특정 아미노산 이외의 임의의 다른 아미노산임을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 인간 IgG1 중쇄의 L234에 상응하는 위치의 아미노산은 L이 아니라는, 아미노산이 L 이외의 다른 자연 또는 비-자연 발생 아미노산 중 임의의 것일 수 있다는 것을 의미한다.
- [0722] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 D가 아니다.
- [0723] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 D가 아니고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 N297 및 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 N 및 P이다.
- [0724] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 소수성 또는 극성 아미노산이다.
- [0725] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "소수성"은 A, C, F, G, H, I, L, M, R, T, V, W, 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 A, C, F, G, H, I, L, M, R, T, V, W 및 Y로 이루어진 아미노산의 군으로부터 선택된다.

- [0726] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "극성"은 C, D, E, H, K, N, Q, R, S, 및 T로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 C, E, H, K, N, Q, R, S, 및 T로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0727] 또 다른 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 지방족 비하전, 방향족 또는 산성 아미노산이다.
- [0728] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "지방족 비하전"은 A, G, I, L, 및 V로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 A, G, I, L, 및 V로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0729] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "방향족"은 F, T, 및 W로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 F, T, 및 W로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0730] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "산성"은 D 및 E로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 D 및 E로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0731] 특정한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 A, E, F, G, I, L, T, V, 및 W로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0732] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 D가 아니다.
- [0733] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 아미노산 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 D가 아니고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 N297 및 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 N 및 P이다.
- [0734] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 소수성 또는 극성 아미노산이다.
- [0735] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "소수성"은 A, C, F, G, H, I, L, M, R, T, V, W, 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 A, C, F, G, H, I, L, M, R, T, V, W 및 Y로 이루어진 아미노산의 군으로부터 선택된다.
- [0736] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "극성"은 C, D, E, H, K, N, Q, R, S, 및 T로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 C, E, H, K, N, Q, R, S, 및 T로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 A, C, F, G, H, I, L, M, R, T, V, W 및 Y로 이루어진 아미노산의 군으로부터 선택된다.
- [0737] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 C, E, H, K, N, Q, R, S, 및 T로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0738] 또 다른 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 지방족 비하전, 방향족 또는 산성 아미노산이다.
- [0739] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "지방족 비하전"은 A, G, I, L, 및 V로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 A, G, I, L, 및 V로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0740] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "방향족"은 F, T, 및 W로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 F, T, 및 W로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0741] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "산성"은 D 및 E로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에

상응하는 위치의 아미노산은 D 및 E로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0742] 특정한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 A, E, F, G, I, L, T, V, 및 W로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0743] 추가 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 N297에 상응하는 위치의 아미노산은 N이 아니다.
- [0744] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 N297에 상응하는 위치의 아미노산은 N이 아니고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 P이다.
- [0745] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 N297에 상응하는 위치의 아미노산은 N이 아니다.
- [0746] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 N297에 상응하는 위치의 아미노산은 N이 아니고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 P이다.
- [0747] 추가 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 L 및 L이 아니다.
- [0748] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 L 및 L이 아니고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 N297 및 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 N 및 P이다.
- [0749] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 아미노산은 A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, P, Q, R, S, T, Y, V로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0750] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 소수성 또는 극성 아미노산이다.
- [0751] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "소수성"은 A, C, F, G, H, I, L, M, R, T, V, W, 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A, C, F, G, H, I, M, R, T, V, W, 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0752] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "극성"은 C, D, E, H, K, N, Q, R, S, 및 T로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 C, D, E, H, K, N, Q, R, S, 및 T로 이루어진 아미노산의 군으로부터 선택된다.
- [0753] 특정한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, Q, R, S, T, V, W, 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0754] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 L 및 L이 아니다.
- [0755] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 L 및 L이 아니고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 N297 및 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 N 및 P이다.
- [0756] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 소수성 또는 극성 아미노산이다.
- [0757] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A, C, F, G, H, I, M, R, T, V, W, 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0758] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 C, D, E, H, K, N, Q, R, S, 및 T로 이루어진 아미노산의 군으로부터 선택된다.
- [0759] 특정한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, Q, R, S, T, V, W, 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0760] 또 다른 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 지방족 비하전, 방향족 또는 산성 아미노산이다.
- [0761] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "지방족 비하전"은 A, G, I, L, 및 V로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A, G, I, 및 V로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0762] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "방향족"은 F, T, 및 W로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, T, 및 W로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0763] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "산성"은 D 및 E로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 D 및 E로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0764] 특정한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A, D, E, F, G, I, T, V, 및 W로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0765] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F 및 E; 또는 A 및 A이다.
- [0766] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F 및 E; 또는 A 및 A이고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 N297 및 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 N 및 P이다.
- [0767] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F 및 E; 또는 A 및 A이다.
- [0768] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F 및 E; 또는 A 및 A이고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 N297 및 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 N 및 P이다.
- [0769] 특정한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F 및 E이다.
- [0770] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F 및 E이다.
- [0771] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 적어도 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A 및 A이다.
- [0772] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 적어도 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A 및 A이다.
- [0773] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 L, L, 및 D가 아니다.
- [0774] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 L, L 및 D가 아니고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 N297 및 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 N 및 P이다.
- [0775] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 아미노산은 A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, P, Q, R, S, T, Y, V, 및 W로 이루어진 군으로부터 선택되고, 위치 D265에 상응하는 아미노산은 A, C, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, Y, V, 및 W로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0776] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 소수성 또는 극성 아미노산이다.

- [0777] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "소수성"은 A, C, F, G, H, I, L, M, R, T, V, W, 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 A, C, F, G, H, I, L, M, R, T, V, W 및 Y로 이루어진 아미노산의 군으로부터 선택되고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A, C, F, G, H, I, M, R, T, V, W, 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0778] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "극성"은 C, D, E, H, K, N, Q, R, S, 및 T로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 C, D, E, H, K, N, Q, R, S, 및 T로 이루어진 아미노산의 군으로부터 선택되고, 인간 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 C, E, H, K, N, Q, R, S, 및 T로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0779] 특정한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, Q, R, S, T, V, W, 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택되고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 A, C, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0780] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 소수성 또는 극성 아미노산이다.
- [0781] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 A, C, F, G, H, I, L, M, R, T, V, W 및 Y로 이루어진 아미노산의 군으로부터 선택되고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A, C, F, G, H, I, M, R, T, V, W, 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0782] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 C, D, E, H, K, N, Q, R, S, 및 T로 이루어진 아미노산의 군으로부터 선택되고, 인간 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 C, E, H, K, N, Q, R, S, 및 T로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0783] 특정한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, Q, R, S, T, V, W, 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택되고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 A, C, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0784] 또 다른 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 지방족 비하전, 방향족 또는 산성 아미노산이다.
- [0785] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "지방족 비하전"은 A, G, I, L, 및 V로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 A, G, I, L, 및 V로 이루어진 군으로부터 선택되고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A, G, I, 및 V로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0786] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "방향족"은 F, T, 및 W로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, T, 및 W로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0787] 아미노산 잔기와 관련하여 본원에 사용된 용어 "산성"은 D 및 E로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 D 및 E로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0788] 특정한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 A, E, F, G, I, L, T, V, 및 W로 이루어진 군으로부터 선택되고, L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A, D, E, F, G, I, T, V, 및 W로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0789] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 L, L, 및 D가 아니다.

- [0790] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 L, L, 및 D가 아니고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 N297 및 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 N 및 P이다.
- [0791] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 지방족 비하전, 방향족 또는 산성 아미노산이다.
- [0792] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 A, G, I, L, 및 V로 이루어진 군으로부터 선택되고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A, G, I, 및 V로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0793] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 D 및 E로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0794] 특정한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 A, E, F, G, I, L, T, V, 및 W로 이루어진 군으로부터 선택되고, L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A, D, E, F, G, I, T, V, 및 W로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0795] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A; 또는 A, A, 및 A이다.
- [0796] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A; 또는 A, A, 및 A이고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 N297 및 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 N 및 P이다.
- [0797] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A; 또는 A, A, 및 A이다.
- [0798] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A; 또는 A, A, 및 A이고, 인간 IgG1 중쇄의 위치 N297 및 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 N 및 P이다.
- [0799] 특정한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A이다.
- [0800] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A이다.
- [0801] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A, A, 및 A이다.
- [0802] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 A, A, 및 A이다.
- [0803] 또 다른 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, D265, N297, 및 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, A, Q, 및 S이다.
- [0804] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, D265, N297, 및 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, A, Q, 및 S이다.
- [0805] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 항체는 서열식별번호: 107; 59; 245; 299; 285; 55; 185; 179; 237; 177 및 293의 군에서의 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VH 서열, 서열식별번호: 8에 제시된 바와 같은 VL 서열을 포함하고, 중쇄 중 적어도 하나 또는 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A이다. 이에 의해 서열식별번호: 4 및 8에 제시된 바와 같은 VH 및 VL 서열을 포함하는 참조 항체와 비교하여 인간 CD3 엡실론에 대해 감소된 친화도를 갖는 항 CD3 항체의 실시양태가 제공되며, 여기서 항체는 비-활성화 Fc 영역을 추가로 포함한다.
- [0806] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 항체는 서열식별번호: 107; 59; 245; 299; 285; 55; 185; 179; 237; 177 및 293에 제시된 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VH 서열, 서열식별번호: 10에 제시된 바와 같은 VL 서열을 포함하고, 중쇄 중 적어도 하나 또는 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는

위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A이다. 이에 의해 서열식별번호: 4 및 8에 제시된 바와 같은 VH 및 VL 서열을 포함하는 참조 항체와 비교하여 인간 CD3 앵글론에 대해 감소된 친화도를 갖는 항 CD3 항체의 실시양태가 제공되며, 여기서 항체는 비-활성화 Fc 영역 및 증진된 생산을 가능하게 하는 VL 영역을 추가로 포함한다.

- [0807] 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 항체는 서열식별번호: 221에 제시된 바와 같은 VH 서열, 서열식별번호: 8 또는 10에 제시된 바와 같은 VL 서열을 포함하고, 중쇄 중 적어도 하나 또는 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A이다.
- [0808] 본 발명의 한 실시양태에서 인간 IgG1 중쇄는 서열식별번호: 407에 제시된 바와 같은 IgG1m(f) 서열을 갖는다. 추가 실시양태에서 서열식별번호: 407에 제시된 바와 같은 인간 IgG1m(f)의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A이다.
- [0809] 본 발명의 한 실시양태에서 인간 IgG1 중쇄는 서열식별번호: 409에 제시된 바와 같은 IgG1m(f) 서열을 갖는다.
- [0810] 한 측면에서, 본 발명에 따른 항체는 서열식별번호: 408의 인간 IgLC2/IgLC3 불변 도메인 람다 경쇄를 포함한다.
- [0811] 한 측면에서, 본 발명에 따른 항체는 발현 수준 및/또는 생산 수율을 증가시키기 위해 경쇄 (LC) 및/또는 중쇄 (HC)에서 변형될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 항체는 경쇄 (LC)에서 변형될 수 있다. 이러한 변형은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Zheng, L., Goddard, J.-P., Baumann, U., & Reymond, J.-L. (2004). Expression improvement and mechanistic study of the retro-Diels-Alderase catalytic antibody 10F11 by site-directed mutagenesis. *Journal of Molecular Biology*, 341(3), 807-14. doi:10.1016/j.jmb.2004.06.014]에 기재된 방법에 따라 수행될 수 있다.
- [0812] 한 측면에서, 본 발명에 따른 항체는 항체의 친화도를 변형시키기 위해, 예컨대 항체의 친화도를 감소 또는 증가시키기 위해, VH 영역 및/또는 VL 영역에서 변형될 수 있다. 이는 일부 환경에서 유리할 수 있고, 증가된 효능으로 이어질 수 있다. 특히, CD3 아암의 낮은 친화도는 순환 중인 T 세포 및 종양 부위에서의 T 세포의 운동성에 영향을 미쳐, T 세포와 종양 세포의 보다 양호한 맞물림으로 이어질 수 있다 (문헌 [Mølhøj et al., *Molecular Immunology* 44 (2007)] 참조). 특히, 이는 CD3 항체가 결합 아암 중 하나로 사용되는 이중특이적 포맷으로 유용할 수 있다. 감소된 항체 친화도로 이어지는 변형은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Webster et al. *Int J Cancer Suppl.* 1988;3:13-6]을 참조한다.
- [0813] 따라서 한 실시양태에서 본 발명의 항체는 서열식별번호: 6, GTN, 7에 제시된 바와 같은 서열을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 경쇄 (VL) 영역 및 가변 중쇄 (VH) 영역을 포함하며, 여기서 상기 VH 영역은 하기로 이루어진 군 중 하나로부터 선택된 CDR 서열을 갖는 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다.
- [0814] a) 서열식별번호: 54, 2, 3에 제시된 CDR 서열 [T31M];
- [0815] b) 서열식별번호: 58, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [T31P];
- [0816] c) 서열식별번호: 1, 106, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [N57E];
- [0817] d) 서열식별번호: 1, 2, 176에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [H101G];
- [0818] e) 서열식별번호: 1, 2, 184에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [H101N];
- [0819] f) 서열식별번호: 1, 2, 220에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [G105P];
- [0820] g) 서열식별번호: 1, 2, 236에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [S110A];
- [0821] h) 서열식별번호: 1, 2, 244에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [S110G];
- [0822] i) 서열식별번호: 1, 2, 284에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114M];
- [0823] j) 서열식별번호: 1, 2, 292에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114R]; 및
- [0824] k) 서열식별번호: 1, 2, 298에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114V].
- [0825] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열식별번호: 10에 제시된 서열을 갖는 가변 경쇄 (VL) 영역 및 하기로 이루어진 군 중 하나로부터 선택된 서열을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 중쇄 (VH) 영역을 포함하는 결합 영역을 포함하는, 인간 CD3에 결합하는 항체를 제공한다.

- [0826] a) 서열식별번호: 54, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [T31M];
- [0827] b) 서열식별번호: 58, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [T31P];
- [0828] c) 서열식별번호: 1, 106, 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [N57E];
- [0829] d) 서열식별번호: 1, 2, 176에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [H101G];
- [0830] e) 서열식별번호: 1, 2, 184에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [H101N];
- [0831] f) 서열식별번호: 1, 2, 220에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [G105P];
- [0832] g) 서열식별번호: 1, 2, 236에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [S110A];
- [0833] h) 서열식별번호: 1, 2, 244에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [S110G];
- [0834] i) 서열식별번호: 1, 2, 284에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114M];
- [0835] j) 서열식별번호: 1, 2, 292에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114R]; 및
- [0836] k) 서열식별번호: 1, 2, 298에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 [Y114V].
- [0837] 이에 의해 서열식별번호: 10에 제시된 바와 같은 VL 영역에서 T41K 돌연변이를 포함하는 실시양태가 제공되며, 그에 의해 상기 항체의 증가된 생산이 가능하게 된다.
- [0838] 한 측면에서, 본 발명은 적어도 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른 항체의 제1 결합 영역, 및 제1 결합 영역 이외의 하나 이상의 상이한 표적에 결합하는 하나 이상의 결합 영역을 포함하는 다중특이적 항체에 관한 것이다. 이러한 다중특이적 항체는 이중특이적 항체일 수 있다.
- [0839] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른 항체의 제1 결합 영역, 및 제1 결합 영역 이외의 상이한 표적에 결합하는 제2 결합 영역을 포함하는 이중특이적 항체에 관한 것이다.
- [0840] 용어 "다중특이적 항체"는 적어도 2개의 상이한, 예컨대 적어도 3개의, 전형적으로 비-중첩 에피토프에 대한 특이성을 갖는 항체를 지칭한다. 이러한 에피토프는 동일하거나 상이한 표적 상에 존재할 수 있다. 에피토프가 상이한 표적 상에 존재하는 경우, 이러한 표적은 동일한 세포 또는 상이한 세포 또는 세포 유형 상에 존재할 수 있다.
- [0841] 용어 "이중특이적 항체"는 적어도 2개의 상이한, 전형적으로 비-중첩 에피토프에 대한 특이성을 갖는 항체를 지칭한다. 이러한 에피토프는 동일하거나 상이한 표적 상에 존재할 수 있다. 에피토프가 상이한 표적 상에 존재하는 경우, 이러한 표적은 동일한 세포 또는 상이한 세포 또는 세포 유형 상에 존재할 수 있다.
- [0842] 한 실시양태에서, 이중특이적 항체는 제1 및 제2 중쇄를 포함한다.
- [0843] Fc 영역의 변형에 관한 실시양태 및 특이적 아미노산 치환에 관한 실시양태는 본 발명에 따른 임의의 이중특이적 항체의 일부인 것으로 고려된다. 따라서, 한 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 규정된 바와 같이 변형된 1개 이상의 아미노산, 예컨대 불활성 Fc 영역 제공과 관련하여 기재된 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 중쇄 둘 다는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 규정된 바와 같이 변형된 1개 이상의 아미노산, 예컨대 불활성 Fc 영역 제공과 관련하여 기재된 것을 포함한다. 따라서, 이중특이적 항체는 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따라 변형된 Fc 영역을 포함하거나; 또는 상기 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나는 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 규정된 바와 같이 변형된 1개 이상의 아미노산을 포함한다.
- [0844] 본 발명에서 사용될 수 있는 이중특이적 항체 분자의 예는 (i) 상이한 항원-결합 영역을 포함하는 2개의 아암을 갖는 단일 항체, (ii) 예를 들어 여분의 펩티드 링커에 의해 직렬로 연결된 2개의 scFv를 통해 2개의 상이한 에피토프에 대한 특이성을 갖는 단일 쇄 항체; (iii) 각각의 경쇄 및 중쇄가 2개의 가변 도메인을 짧은 펩티드 연결을 통해 직렬로 함유하는 것인 이중-가변-도메인 항체 (DVD-IgTM) ([40]); (iv) 화학적으로-연결된 이중특이적 (Fab')₂ 단편; (v) 각각의 표적 항원에 대한 2개의 결합 부위를 갖는 4가 이중특이적 항체를 생성하는 2개의 단일 쇄 디아바디의 융합체인 탠드Ab®; (vi) 다가 분자를 생성하는, scFv와 디아바디의 조합물인 플렉시바디; (vii) Fab에 적용 시, 상이한 Fab 단편에 연결된 2개의 동일한 Fab 단편으로 이루어진 3가 이중특이적 결합 단백질 생성할 수 있는, 단백질 키나제 A 내의 "이량체화 및 도킹 도메인"에 기초한, 소위 "독 앤 록" 분자 (독-앤-록(Dock-and-Lock)®); (viii) 예를 들어, 인간 Fab-아암의 말단 둘 다에 융합된 2개의 scFv를 포함하는,

소위 스크피온 분자; 및 (ix) 디아바디를 포함한다.

- [0845] 한 실시양태에서, 본 발명의 이중특이적 항체는 디아바디, 크로스-바디, 또는 본 발명에서 기재된 바와 같이 제어된 Fab 아암 교환을 통해 수득된 이중특이적 항체, 예를 들어 듀오바디(DuoBody)® (예컨대 [41]에 기재됨)이다.
- [0846] 이중특이적 항체의 상이한 부류의 예는 (i) 이중이량체화를 강제하는 상보성 CH3 도메인을 갖는 IgG-유사 분자; (ii) 분자의 2개의 측면이 각각 적어도 2개의 상이한 항체의 Fab 단편 또는 Fab 단편의 일부를 함유하는 재조합 IgG-유사 이중 표적화 분자; (iii) 전장 IgG 항체가 여분의 Fab 단편 또는 Fab 단편의 일부에 융합된 IgG 융합 분자; (iv) 단일쇄 Fv 분자 또는 안정화된 디아바디가 중쇄 불변-도메인, Fc-영역 또는 그의 일부에 융합된 Fc 융합 분자; (v) 상이한 Fab-단편이 함께 융합되고, 중쇄 불변-도메인, Fc-영역 또는 그의 일부에 융합된 Fab 융합 분자; 및 (vi) 상이한 단일쇄 Fv 분자 또는 상이한 디아바디 또는 상이한 중쇄 항체 (예를 들어 도메인 항체, 나노바디스(Nanobodies)®)가 서로 융합되거나 또는 중쇄 불변-도메인, Fc-영역 또는 그의 일부에 융합된 또 다른 단백질 또는 캐리어 분자에 융합된 ScFv- 및 디아바디-기반 및 중쇄 항체 (예를 들어, 도메인 항체, 나노바디스®)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0847] 상보성 CH3 도메인 분자를 갖는 IgG-유사 분자의 예는 트리오맵(Triomab)® (트리온 파마(Trion Pharma)/프레제니우스 바이오테크(Fresenius Biotech), [42]), 노스-인투-홀스 (제넨테크(Genentech), [43]), 크로스맵(CrossMab) (로슈(Roche), [44]) 및 정전기적-매칭 (암젠(Amgen), [45]-[46]; 추가이(Chugai), [47]; 온코메드(Oncomed), [48]), LUZ-Y (제넨테크, Wranik et al. J. Biol. Chem. 2012, 287(52): 43331-9, doi: 10.1074/jbc.M112.397869. Epub 2012 Nov 1), DIG-바디 및 PIG-바디 (파마신(Pharmabcine), W02010134666, W02014081202), 가닥 교환 조작 도메인 바디 (시드바디(SEEDbody)) (이엠디 세로노(EMD Serono), [49]), 비클로닉스(Biclonics) (메루스(Merus), W02013157953), FcΔAdp (레게네론(Regeneron), [50]), 이중특이적 IgG1 및 IgG2 (화이자(Pfizer)/리나트(Rinat), [51]), 아지메트릭 스캐폴드 (자임웁웁스(Zymeworks)/머크(Merck), [52]), mAb-Fv (젠코르(Xencor), [53]), 2가 이중특이적 항체 (로슈, W02009080254) 및 듀오바디® 분자 (젠맵 A/S, [41])를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0848] 재조합 IgG-유사 이중 표적화 분자의 예는 이중 표적화 (DT)-Ig (GSK/도만티스(Domantis), W02009058383), 투-인-원 항체 (제넨테크, Bostrom, et al 2009. Science 323, 1610-1614), 가교된 Mab (카르만노스 캔서 센터(Karmanos Cancer Center)), mAb2 (에프-스타(F-Star), [54]), 지바디스(Zybodies)™ (진게니아(Zyngenia), LaFleur et al. MAbs. 2013 Mar-Apr;5(2):208-18), 통상의 경쇄를 갖는 접근법 (크루셀(Crucell)/메루스, [55]), κλ바디스 (노브이문(NovImmune), W02012023053) 및 CovX-바디® (CovX/화이자, Doppalapudi, V.R., et al 2007. Bioorg. Med. Chem. Lett. 17,501-506)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0849] IgG 융합 분자의 예는 이중 가변 도메인 (DVD)-Ig™ (애보트(Abbott), [56]), 이중 도메인 이중 헤드 항체 (유니레버(Unilever); 사노피 아벤티스(Sanofi Aventis), [57]), IgG-유사 이중특이체 (임클론(ImClone)/일라이릴리(Eli Lilly), Lewis et al. Nat Biotechnol. 2014 Feb;32(2):191-8), Ts2Ab (메디이문(MedImmune)/AZ, Dimasi et al. J Mol Biol. 2009 Oct 30;393(3):672-92) 및 BsAb (지모제네틱스(Zymogenetics), W02010111625), 허큘레스(HERCULES) (비오젠 아이덱(Biogen Idec), [58]), scFv 융합체 (노파르티스(Novartis)), scFv 융합체 (창저우 아담 바이오테크 인크(Changzhou Adam Biotech Inc), [59]) 및 TvAb (로슈, [59], [60])를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0850] Fc 융합 분자의 예는 ScFv/Fc 융합체 (아카데미 인스티튜션(Academic Institution), Pearce et al Biochem Mol Biol Int. 1997 Sep;42(6):1179-88.), 스크피온 (이머전트 바이오솔루션스(Emergent BioSolutions)/트루비온(Trubion), Blankenship JW, et al. AACR 100 th Annual meeting 2009 (Abstract # 5465); 지모제네틱스/BMS, W02010111625), 이중 친화도 재표적화 기술 (Fc-DART™) (마크로제닉스(MacroGenics), [62], [63]) 및 이중 (ScFv)2-Fab (내셔널 리서치 센터 포 안티바디 메디슨 - 차이나(National Research Center for Antibody Medicine - China))를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0851] Fab 융합 이중특이적 항체의 예는 F(ab)2 (메다렉스(Medarex)/암젠), 듀얼-액션 또는 Bis-Fab (제넨테크), 독-앤-록® (DNL) (이뮤노메딕스(ImmunoMedics), 2가 이중특이체 (바이오테크놀(Biotechnol)) 및 Fab-Fv (유씨비-셀테크(UCB-Celltech))를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0852] ScFv-, 디아바디-기반 및 도메인 항체의 예는 이중특이적 T 세포 연관체 (BiTE®) (마이크로메트(Micromet), 텐덤 디아바디 (텐드ab) (아피메드(Affimed)), 이중 친화도 재표적화 기술 (DART™) (마크로제닉스), 단일-쇄 디

아바디 (아카데믹, Lawrence FEBS Lett. 1998 Apr 3;425(3):479-84), TCR-유사 항체 (AIT, 리셉터로직스 (ReceptorLogics)), 인간 혈청 알부민 ScFv 융합체 (메리맥(Merrimack), W02010059315) 및 콤파디 분자 (에피젠 바이오테크(Epigen Biotech), Zhu et al. Immunol Cell Biol. 2010 Aug;88(6):667-75), 이중 표적화 나노바디스® (아블링스(Ablynx), Hmila et al., FASEB J. 2010), 이중 표적화 중쇄 단독 도메인 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0853] 본원에 기재된 검정 조건을 충족시키는 임의의 단일특이적 항체는 이중특이적 항체의 기초를 형성할 수 있다는 것이 추가로 고려된다. 즉, 결합 영역 중 하나가 CD3에 결합하는 이중특이적 항체는, 기능적 검정에서 시험되고 본원에 언급된 요건을 충족시키는 임의의 단일특이적 CD3 항체로부터 기원할 수 있다. 이러한 이중특이적 항체는 본원에 참고로 포함되는 [41]에 기재된 방법에 의해 제공될 수 있다.

[0854] 한 측면에서, 본 발명의 이중특이적 항체는 제1 CH3 영역을 포함하는 제1 Fc-영역, 및 제2 CH3 영역을 포함하는 제2 Fc-영역을 포함하며, 여기서 제1 및 제2 CH3 영역의 서열은 상이하고, 상기 제1 및 제2 CH3 영역 사이의 이중이량체 상호작용은 상기 제1 및 제2 CH3 영역의 동종이량체 상호작용 각각보다 더 강하다. 이들 상호작용 및 이를 달성할 수 있는 방법에 관한 보다 세부사항은 본원에 참조로 포함되는 W02011131746 및 W02013060867 (젠맵)에 제공된다.

[0855] 따라서, 특정한 실시양태에서, 각각의 상기 제1 및 제2 중쇄는 적어도 힌지 영역, CH2 및 CH3 영역을 포함하고, 여기서 상기 제1 중쇄에서 인간 IgG1 중쇄의 T366, L368, K370, D399, F405, Y407, 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에 상응하는 위치의 아미노산 중 적어도 1개가 치환되고, 상기 제2 중쇄에서 인간 IgG1 중쇄의 T366, L368, K370, D399, F405, Y407, 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에 상응하는 위치의 아미노산 중 적어도 1개가 치환되고, 여기서 상기 제1 및 상기 제2 중쇄는 동일한 위치에서 치환되지 않는다. 이러한 문맥에서, 용어 "치환된"은 특정 아미노산 위치의 아미노산이 또 다른 자연 또는 비-자연 발생 아미노산으로 치환되는 것을 지칭한다. 따라서, 인간 IgG1 중쇄의 위치에 상응하는 위치의 "치환된" 아미노산은 특정한 위치의 아미노산이 IgG1 중쇄의 자연 발생 아미노산과 상이하다는 것을 의미한다.

[0856] 한 실시양태에서, 상기 제1 중쇄에서 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치의 아미노산은 K, L 또는 M이 아니고, 임의로 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치의 아미노산은 F이고, 상기 제2 중쇄에서 인간 IgG1 중쇄의 T366, L368, K370, D399, F405, 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에 상응하는 위치의 적어도 하나의 아미노산은 치환된다.

[0857] 한 실시양태에서, 상기 제1 중쇄에서 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치의 아미노산은 K, L 또는 M이 아니고, 상기 제2 중쇄에서 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치의 아미노산은 F가 아니고, 임의로 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치의 아미노산은 K이다.

[0858] 한 실시양태에서, 상기 제1 중쇄에서 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치의 아미노산은 F, R, 및 G가 아니고, 상기 제2 중쇄에서 인간 IgG1 중쇄의 T366, L368, K370, D399, Y407, 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에 상응하는 위치의 아미노산은 치환된다.

[0859] 한 실시양태에서, 상기 제1 중쇄에서 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치의 아미노산은 K, L 또는 M이 아니고, 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치의 아미노산은 F가 아니다.

[0860] 추가 실시양태에서, 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치의 아미노산은 상기 제1 중쇄에서 L이고, 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치의 아미노산은 상기 제2 중쇄에서 R이거나, 또는 그 반대이다.

[0861] 따라서, 한 실시양태에서, 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치의 아미노산은 제1 중쇄에서 R이고, 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치의 아미노산은 제2 중쇄에서 L이다.

[0862] 추가 실시양태에서, 본 발명의 인간화 또는 키메라 CD3 항체는 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에 상기 실시양태 중 어느 하나에 개시된 바와 같은 불활성화 치환, 예컨대 L234F, L235E, 및 D265A 중 1개 이상을 함유하고; F405에 상응하는 위치의 아미노산은 F가 아니다. 한 실시양태에서, 본 발명의 인간화 또는 키메라 CD3 항체는 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에 상기 실시양태 중 어느 하나에 개시된 바와 같은 불활성화 치환, 예컨대 L234F, L235E, 및 D265A 중 1개 이상; 및 K409 위치에서의 추가의 치환, 예컨대 K409R을 함유한다. 특히, 한 실시양태에서, 본 발명의 인간화 또는 키메라 CD3 항체는 제1 및 제2 중쇄 둘 다에 상기 실시양태 중 어느 하나에 개시된 바와 같은 불활성화 치환, 예컨대 L234F, L235E, 및 D265A 중 1개 이상; 및 F405 위치에서의 치환, 예컨대 F405L을 함유한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 인간화 또는 키메라 CD3 항체는 제1 및 제2 중쇄 둘 다에 상기 실시양태 중 어느 하나에 개시된 바와 같은 불활성화 치환, 예컨대 L234F, L235E, 및 D265A 중 1개 이

상; 및 K409 위치에서의 추가의 치환, 예컨대 K409R을 함유한다. 이러한 항체는 이중특이적 항체의 생성을 위해 유용하다.

- [0863] 따라서, 추가 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A이고, 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치의 아미노산은 제1 중쇄에서 L이고, 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치의 아미노산은 제2 중쇄에서 R이다.
- [0864] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 L234, L235, D265, N297, 및 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, A, N, 및 P이고, 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치의 아미노산은 제1 중쇄에서 L이고, 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치의 아미노산은 제2 중쇄에서 R이다.
- [0865] 대안적 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A이고, 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치의 아미노산은 제1 중쇄에서 R이고, 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치의 아미노산은 제2 중쇄에서 L이다.
- [0866] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 L234, L235, D265, N297, 및 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, A, N, 및 P이고, 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치의 아미노산은 제1 중쇄에서 R이고, 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치의 아미노산은 제2 중쇄에서 L이다.
- [0867] 또 다른 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A이고, 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치의 아미노산은 제1 중쇄에서 L이고, 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치의 아미노산은 제2 중쇄에서 R이다.
- [0868] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 L234, L235, D265, N297, 및 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, A, N, 및 P이고, 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치의 아미노산은 제1 중쇄에서 L이고, 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치의 아미노산은 제2 중쇄에서 R이다.
- [0869] 대안적 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A이고, 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치의 아미노산은 제1 중쇄에서 R이고, 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치의 아미노산은 제2 중쇄에서 L이다.
- [0870] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 L234, L235, D265, N297, 및 P331에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, A, N, 및 P이고, 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치의 아미노산은 제1 중쇄에서 R이고, 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치의 아미노산은 제2 중쇄에서 L이다.
- [0871] 본원에 기재된 바와 같이, 특정 표적 세포, 예컨대 암 세포 또는 종양 세포로의 T 세포 동원은 표적 세포의 사멸 방법을 제공한다. T 세포 매개 사멸은 제1 결합 영역으로 CD3을, 제2 결합 영역으로 또 다른 표적을 표적화하는 이중특이적 항체에 의해 수득될 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 제1 결합 영역은 인간화 또는 키메라 CD3 항체에 대해 본원에 기재된 임의의 실시양태에 따른 것이고, 제2 결합 영역은 제1 결합 영역과 상이한 표적에 결합한다. 항체가 이중특이적 항체일 때, 항체의 적어도 1/2, 즉, 항체의 중쇄 및 경쇄의 쌍 중 하나는 본원에 기재된 바와 같은 인간화 또는 키메라 항체임이 이해되어야 한다. 따라서, 이중특이적 항체의 1/2은 본 발명에 따른 CD3에 결합하는 인간화 또는 키메라 항체이고, 다른 1/2은 제2 표적에 결합하는 인간화, 키메라, 완전 비-인간 또는 완전 인간 항체일 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 제1 및 제2 중쇄, 제1 및 제2 경쇄를 포함하고, 여기서 상기 제1 중쇄 및 상기 제1 경쇄는 인간화 또는 키메라 쇄이고, 디설피드 가교를 통해 연결되어 제1 결합 영역을 형성하고; 상기 제2 중쇄 및 경쇄는 완전 인간 쇄이고, 디설피드 가교를 통해 연결되어 제2 결합 영역을 형성하고, 여기서 상기 제1 결합 영역은 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른 것이고, 상기 제2 결합 영역은 상이한 표적에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체는 제1 및 제2 중쇄, 제1 및 제2 경쇄를 포함하고, 여기서 상기 제1 중쇄 및 상기 제1 경쇄는 인간화 또는 키메라 쇄이고, 디설피드 가교를 통해 연결되어 제1 결합 영역을 형성하고; 상기 제2 중쇄 및 경쇄는 인간화 또는 키메라 쇄이고, 디설피드 가교를 통해 연결되어 제2 결합 영역을 형성하고, 여기서 상기 제1 결합 영역은 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른 것이고, 상기 제2 결합 영역은 상기 제1 결합 영역과 상이한 CD3의 에피토프에 결합한다.
- [0872] 본원에 사용된 용어 "디설피드 가교"는 2개의 시스테인 잔기 사이의 공유 결합을 지칭하고, 즉, 상기 상호작용은 Cys-Cys 상호작용으로도 지정될 수 있다.
- [0873] 본원에 사용된 용어 "표적"은 본 발명에 따른 항체의 결합 영역이 결합하는 분자를 지칭한다. 항체 결합의 문맥에서 사용되는 경우에, 용어는 생성된 항체가 지시되는 임의의 항원을 포함한다.

- [0874] 하나의 특정한 실시양태에서, 제1 중쇄 및 제1 경쇄는 인간화 또는 키메라 쇄이고, 디설파이드 가교를 통해 연결되어 제1 결합 영역을 형성하고; 제2 중쇄 및 경쇄는 완전 인간 쇄이고, 디설파이드 가교를 통해 연결되어 제2 결합 영역을 형성하고, 여기서 제1 결합 영역은 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른 것이고, 제2 결합 영역은 상이한 표적에 결합하고; 여기서 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A이다.
- [0875] 하나의 특정한 실시양태에서, 제1 중쇄 및 제1 경쇄는 인간화 또는 키메라 쇄이고, 디설파이드 가교를 통해 연결되어 제1 결합 영역을 형성하고; 제2 중쇄 및 경쇄는 완전 인간 쇄이고, 디설파이드 가교를 통해 연결되어 제2 결합 영역을 형성하고, 여기서 제1 결합 영역은 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른 것이고, 제2 결합 영역은 제1 결합 영역과 상이한 CD3의 에피토프에 결합하고; 여기서 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A이다.
- [0876] 하나의 특정한 실시양태에서, 제1 중쇄 및 제1 경쇄는 인간화 또는 키메라 쇄이고, 디설파이드 가교를 통해 연결되어 제1 결합 영역을 형성하고; 제2 중쇄 및 경쇄는 완전 인간 쇄이고, 디설파이드 가교를 통해 연결되어 제2 결합 영역을 형성하고, 여기서 제1 결합 영역은 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른 것이고, 제2 결합 영역은 상이한 표적에 결합하고; 여기서 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A이다.
- [0877] 하나의 특정한 실시양태에서, 제1 중쇄 및 제1 경쇄는 인간화 또는 키메라 쇄이고, 디설파이드 가교를 통해 연결되어 제1 결합 영역을 형성하고; 제2 중쇄 및 경쇄는 완전 인간 쇄이고, 디설파이드 가교를 통해 연결되어 제2 결합 영역을 형성하고, 여기서 제1 결합 영역은 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른 것이고, 제2 결합 영역은 제1 결합 영역과 상이한 CD3의 에피토프에 결합하고; 여기서 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A이다.
- [0878] 또 다른 측면에서, 본 발명은 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 참조 항체와 비교하여 인간 CD3에 결합하는 항체의 결합 친화도를 감소시키는 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 VH 영역은 서열식별번호: 1, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함하고, 방법은 상기 참조 항체의 3개의 CDR 서열 중 1개에 T31M, T31P, N57, H101, S110 및 Y114의 군으로부터 선택된 위치 중 1개에서의 돌연변이로부터 선택된 돌연변이를 도입하는 것을 포함하고, 여기서 위치는 서열식별번호: 4의 참조 서열에 따라 넘버링된다.
- [0879] VH 영역의 아미노산 및 돌연변이될 위치의 넘버링은 서열식별번호: 4의 아미노산에 따른다. 넘버링은 제1 아미노산에서 125번까지 N-말단에서 C-말단 방향으로 직접적인 수치상 넘버링 스킴에 따른다. 서열식별번호: 4에 상응하는 위치의 수치상 넘버링은 도 2에 예시된다. 추가로, CDR 영역은 IMGT 정의에 따라 주석이 달린다.
- [0880] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 T31M 또는 T31P 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다. 위치 T31은 서열식별번호: 4에 따른다.
- [0881] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 위치 N57에 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다. 위치 N57은 서열식별번호: 4에 따른다. 한 실시양태에서 돌연변이는 N57E이다.
- [0882] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 위치 H101에 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다. 위치 H101은 서열식별번호: 4에 따른다. 한 실시양태에서 돌연변이는 H101G 또는 H101N이다.
- [0883] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 위치 Y114에 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다. 위치 Y114는 서열식별번호: 4에 따른다. 한 실시양태에서 돌연변이는 Y114, Y114R 또는 Y114V이다.
- [0884] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 VH CDR3 영역에 H101, S110 및 Y114의 군으로부터 선택된 위치에 상응하는 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다.
- [0885] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 VH CDR3 영역에 H101G, H101N, S110A, S110G, Y114M, Y114R 및 Y114V로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다.
- [0886] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 돌연변이를 도입하는 것을 포함하며, 여기서 항체는 생물층 간섭측정법에 의해 결정 시 서열식별번호: 402를 갖는 인간 CD3 앵글론 펩티드에 대해 1.6×10^{-8} M 내지 9.9×10^{-8} M 또는 1.0×10^{-7} 내지 9.9×10^{-7} M의 K_D 값에 상응하는 결합 친화도를 갖는다.
- [0887] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 돌연변이를 도입하는 것을 포함하며, 여기서 항체는 생물층 간섭측정법에 의

해 결정 시 서열식별번호: 402를 갖는 인간 CD3 엡실론 펩티드에 대해 1.4×10^{-8} 내지 1.0×10^{-8} M 또는 9.9×10^{-9} 내지 1×10^{-9} M의 K_D 값에 상응하는 결합 친화도를 갖는다.

[0888] 본 발명의 한 실시양태에서 항체는 생물층 간섭측정법에 의해 결정 시 서열식별번호: 402를 갖는 인간 CD3 엡실론 펩티드에 대해 1.6×10^{-8} M 내지 9.9×10^{-8} M 또는 1.0×10^{-7} 내지 9.9×10^{-7} M의 K_D 값에 상응하는 결합 친화도를 갖는다.

[0889] 또 다른 측면에서, 본 발명은 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 참조 항체와 비교하여 인간 CD3에 결합하는 항체의 결합 친화도를 증가시키는 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 VH 영역은 서열식별번호: 1, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함하고, 상기 방법은 VH CDR3에 위치 G105에 상응하는 돌연변이를 도입하는 것을 포함하고, 여기서 위치는 서열식별번호: 4의 참조 서열에 따라 넘버링된다.

[0890] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 위치 G105에 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다. 위치 G105는 서열식별번호: 4에 따른다. 한 실시양태에서 돌연변이는 G105P이다.

[0891] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 서열식별번호: 1, 2, 3에 제시된 바와 같은 참조 항체의 VH 영역의 CDR에 최대 5개의 추가의 돌연변이, 최대 4개의 추가의 돌연변이, 최대 3개의 추가의 돌연변이, 최대 2개의 추가의 돌연변이 또는 최대 1개의 추가의 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다.

[0892] 본 발명의 한 실시양태에서 증가 또는 감소된 결합 친화도의 항체는 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 결합 영역을 포함하며, 여기서 상기 VH 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함한다.

[0893] a) 서열식별번호: 54, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열 [T31M];

[0894] b) 서열식별번호: 58, 2, 3에 제시된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열 [T31P];

[0895] c) 서열식별번호: 1, 106, 3에 제시된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열 [N57E];

[0896] d) 서열식별번호: 1, 2, 176에 제시된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열 [H101G];

[0897] e) 서열식별번호: 1, 2, 184에 제시된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열 [H101N];

[0898] f) 서열식별번호: 1, 2, 220에 제시된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열 [G105P];

[0899] g) 서열식별번호: 1, 2, 236에 제시된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열 [S110A];

[0900] h) 서열식별번호: 1, 2, 244에 제시된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열 [S110G];

[0901] i) 서열식별번호: 1, 2, 284에 제시된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열 [Y114M];

[0902] j) 서열식별번호: 1, 2, 292에 제시된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열 [Y114R]; 및

[0903] k) 서열식별번호: 1, 2, 298에 제시된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열 [Y114V].

[0904] 본 발명의 또 다른 실시양태에서 방법은 VH 영역 CDR2 영역에 N57E에 상응하는 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다. 본 발명의 추가 실시양태에서 방법은 VH 영역 CDR3 영역에 H101G, H101N, G105P, S110A, S110G, Y114M, Y114R 또는 Y114V에 상응하는 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 CD3에 대한 항체의 결합 친화도를 감소 또는 증가시키는 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 항체는 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 결합 영역을 포함하고, 여기서 상기 VH 영역은 CDR1 서열식별번호: 1, CDR2 서열식별번호: 2 및 CDR3 서열식별번호: 3에 제시된 바와 같은 참조 항체의 3개의 CDR 서열 중 1개에서 돌연변이를 포함하고, 여기서 상기 항체는 T31M, T31P, N57, H101, G105, S110 및 Y114의 군으로부터 선택된 하기 위치 중 1개에서 돌연변이를 포함하고, 여기서 위치는 서열식별번호: 4의 참조 서열에 상응한다.

[0905] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 VH 영역 CDR1 영역 서열에 T31M 또는 T31P에 상응하는 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서 방법은 VH 영역 CDR2 영역에 N57E에 상응하는 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다. 본 발명의 추가 실시양태에서 방법은 VH 영역 CDR3 영역에 H101G, H101N, G105P, S110A, S110G, Y114M, Y114R 또는 Y114V에 상응하는 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다.

[0906] 추가 측면에서, 본 발명은 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 참조 항체와 비교하여 CD3에 결합하는 항체의 결합

친화도를 감소시키는 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 VH 영역은 서열식별번호: 1, 2 또는 3에 제시된 CDR 서열을 갖는 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하고, 상기 방법은 서열식별번호: 1, 2 또는 3에 제시된 바와 같은 VH 영역 CDR1, CDR2 또는 CDR3 서열 중 하나에 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다.

[0907] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 VH 영역의 3개의 CDR 영역 중 하나에 하기 위치: T31, N57, H101, S110 또는 Y114 중 하나에 상응하는 돌연변이를 도입하는 것을 포함하며, 여기서 위치는 서열식별번호: 4의 참조 서열에 상응한다.

[0908] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 VH 영역 CDR1 서열에 위치 T31에 상응하는 돌연변이를 도입하는 것을 포함하며, 여기서 CDR1 서열은 서열식별번호: 1에 제시된 바와 같다. 돌연변이가 X로 표시되는 경우에 생성된 CDR1 서열은 GFTFNXYA로 제시될 수 있다. 한 실시양태에서 VH 영역의 3개의 CDR 서열은 하기 서열 CDR1 GFTFNXYA, CDR2 IRSKYNXYAT 및 CDR3 VRHGNFGNSYVSWFAY를 가질 수 있다. 한 실시양태에서 VH 영역 CDR1에서 위치 T31의 돌연변이는 T31M 또는 T31P 돌연변이이다.

[0909] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 VH 영역 CDR2 서열에 위치 N57에 상응하는 돌연변이를 도입하는 것을 포함하며, 여기서 CDR2 서열은 서열식별번호: 2에 제시된 바와 같다. 돌연변이가 X로 표시되는 경우에 생성된 CDR2 서열은 IRSKYNXYAT로 제시될 수 있다. 한 실시양태에서 VH 영역의 3개의 CDR 서열은 하기 서열 CDR1 GFTFNXYA, CDR2 IRSKYNXYAT 및 CDR3 VRHGNFGNSYVSWFAY를 가질 수 있다. 한 실시양태에서 VH 영역 CDR2에서 위치 N57의 돌연변이는 N57E 돌연변이이다.

[0910] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 VH 영역 CDR3 서열에 위치 H101에 상응하는 돌연변이를 도입하는 것을 포함하며, 여기서 CDR3 서열은 서열식별번호: 3에 제시된 바와 같다. 돌연변이가 X로 표시되는 경우에 생성된 CDR3 서열은 VRXGNFGNSYVSWFAY로 제시될 수 있다. 한 실시양태에서 VH 영역의 3개의 CDR 서열은 하기 서열 CDR1 GFTFNXYA, CDR2 IRSKYNXYAT 및 CDR3 VRXGNFGNSYVSWFAY를 가질 수 있다. 한 실시양태에서 VH 영역 CDR3에서 위치 H101의 돌연변이는 H101G 또는 H101N 돌연변이이다.

[0911] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 VH 영역 CDR3 서열에 위치 S110에 상응하는 돌연변이를 도입하는 것을 포함하며, 여기서 CDR3 서열은 서열식별번호: 3에 제시된 바와 같다. 돌연변이가 X로 표시되는 경우에 생성된 CDR3 서열은 VRHGNFGNSYVSWFAY로 제시될 수 있다. 한 실시양태에서 VH 영역의 3개의 CDR 서열은 하기 서열 CDR1 GFTFNXYA, CDR2 IRSKYNXYAT 및 CDR3 VRHGNFGNSYVSWFAY를 가질 수 있다. 한 실시양태에서 VH 영역 CDR3에서 위치 H101의 돌연변이는 S110A 또는 S110G 돌연변이이다.

[0912] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 VH 영역 CDR3 서열에 위치 Y114에 상응하는 돌연변이를 도입하는 것을 포함하며, 여기서 CDR3 서열은 서열식별번호: 3에 제시된 바와 같다. 돌연변이가 X로 표시되는 경우에 생성된 CDR3 서열은 VRHGNFGNSYVSWFAX로 제시될 수 있다. 한 실시양태에서 VH 영역의 3개의 CDR 서열은 하기 서열 CDR1 GFTFNXYA, CDR2 IRSKYNXYAT 및 CDR3 VRHGNFGNSYVSWFAX를 가질 수 있다. 한 실시양태에서 VH 영역 CDR3에서 위치 Y114의 돌연변이는 Y114M, Y114R 또는 Y114V 돌연변이이다.

[0913] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 서열식별번호: 1, 2, 3에 제시된 바와 같은 참조 항체의 VH 영역의 3개의 CDR 중 1개 이상 내로 최대 3개의 돌연변이, 최대 2개의 돌연변이 또는 최대 1개의 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다.

[0914] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 항체의 가변 중쇄 프레임워크 영역 내로 최대 10개의 돌연변이, 최대 9개의 돌연변이, 최대 8개의 돌연변이, 최대 7개의 돌연변이, 최대 6개의 돌연변이, 최대 5개의 돌연변이, 최대 4개의 돌연변이, 최대 3개의 돌연변이, 최대 2개의 돌연변이 또는 최대 1개의 돌연변이를 도입하는 것을 포함하며, 여기서 상기 돌연변이는 바람직하게는 돌연변이(들)가 없는 동일한 항체와 비교하여 CD3에 대한 항체의 결합을 변경시키지 않는다.

[0915] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 VH 영역 CDR1 서열에 T31M 또는 T31P로부터 선택된 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서 방법은 VH 영역 CDR2 서열에 N57E 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다. 본 발명의 추가 실시양태에서 방법은 VH 영역 CDR3 서열에 H101G, H101N, S110A, S110G, Y114M, Y114R 및 Y114V의 군으로부터 선택된 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다.

[0916] 또 다른 측면에서, 본 발명은 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 참조 항체와 비교하여 CD3에 결합하는 항체의 결합 친화도를 증가시키는 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 VH 영역은 서열식별번호: 1, 2 또는 3에 제시된 CDR 서열을 갖는 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하고, 상기 방법은 서열식별번호: 1, 2 또는 3에 제시된 바와 같은 VH

영역 CDR1, CDR2 또는 CDR3 서열 중 하나에 돌연변이를 도입하는 것을 포함한다.

- [0917] 본 발명의 한 실시양태에서 방법은 VH 영역 CDR3 서열에 위치 G105에 상응하는 돌연변이를 도입하는 것을 포함하며, 여기서 CDR3 서열은 서열식별번호: 3에 제시된 바와 같다. 돌연변이가 X로 표시되는 경우에 생성된 CDR3 서열은 VRHGNFXNSYVSWFAY로 제시될 수 있다. 한 실시양태에서 VH 영역의 3개의 CDR 서열은 하기 서열 CDR1 GFTFNTYA, CDR2 IRSKYNNYAT 및 CDR3 VRXGNFGNSYVSWFAY를 가질 수 있다. 한 실시양태에서 VH 영역 CDR3에서 위치 G105의 돌연변이는 G105P 돌연변이이다.
- [0918] 핵산 구축물, 발현 벡터, 및 숙주 세포
- [0919] 한 측면에서, 본 발명은 표 1에 제시된 하나 이상의 서열을 코딩하는 핵산 구축물에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 서열식별번호: 107; 221; 59; 245; 299; 285; 55; 185; 179; 237; 177 및 293에 제시된 서열 중 어느 하나를 코딩하는 핵산 구축물에 관한 것이다.
- [0920] 추가 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 인간화 또는 키메라 CD3 항체의 서열을 코딩하는 핵산 구축물, 본 발명에 따른 핵산 구축물을 포함하는 발현 벡터, 이러한 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포, 및 이러한 숙주 세포를 적절한 조건 하에 배양하여 항체를 생산하고, 임의로 회수함으로써 이러한 항체를 생산하는 방법에 관한 것이다. 인간화 CD3 항체는 또한 "huCD3"으로 표시될 수 있다.
- [0921] 한 실시양태에서, 본 발명은 (i) 본 발명에 따른 인간화 또는 키메라 항체의 중쇄 서열을 코딩하는 핵산 서열, (ii) 본 발명에 따른 인간화 또는 키메라 항체의 경쇄 서열을 코딩하는 핵산 서열, 또는 (iii) (i) 및 (ii) 둘 다를 포함하는 발현 벡터를 제공한다. 따라서, 발현 벡터는 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른 하나 이상의 핵산 구축물 또는 핵산 서열을 포함한다.
- [0922] 한 실시양태에서, 본 발명의 발현 벡터는 중쇄 및 경쇄 CDR 서열 중 1개 이상을 코딩하는 핵산 서열을 포함하며, 여기서 VH CDR 서열은 서열식별번호: 12, 2, 3; 14, 2, 3; 16, 2, 3; 18, 2, 3; 20, 2, 3; 22, 2, 3; 24, 2, 3; 26, 2, 3; 28, 2, 3; 30, 2, 3; 32, 2, 3; 34, 2, 3; 36, 2, 3; 38, 2, 3; 40, 2, 3; 42, 2, 3; 44, 2, 3; 46, 2, 3; 48, 2, 3; 50, 2, 3; 52, 2, 3; 54, 2, 3; 56, 2, 3; 58, 2, 3; 60, 2, 3; 62, 2, 3; 64, 2, 3; 66, 2, 3; 68, 2, 3; 70, 2, 3; 72, 2, 3; 74, 2, 3; 76, 2, 3; 78, 2, 3; 80, 2, 3; 82, 2, 3; 84, 2, 3; 86, 2, 3; 88, 2, 3; 90, 2, 3; 92, 2, 3; 94, 2, 3; 96, 2, 3; 98, 2, 3; 1, 100, 3; 1, 102, 3; 1, 104, 3; 1, 106, 3; 1, 108, 3; 1, 110, 3; 1, 112, 3; 1, 114, 3; 1, 116, 3; 1, 118, 3; 1, 120, 3; 1, 122, 3; 1, 124, 3; 1, 126, 3; 1, 128, 3; 1, 130, 3; 1, 132, 3; 1, 134, 3; 1, 136, 3; 1, 138, 3; 1, 140, 3; 1, 142, 3; 1, 144, 3; 1, 146, 3; 1, 148, 3; 1, 150, 3; 1, 152, 3; 1, 154, 3; 1, 156, 3; 1, 158, 3; 1, 160, 3; 1, 162, 3; 1, 164, 3; 1, 166, 3; 1, 168, 3; 1, 170, 3; 1, 172, 3; 1, 174, 3; 1, 176, 3; 1, 178, 3; 1, 180, 3; 1, 182, 3; 1, 184, 3; 1, 186, 3; 1, 188, 3; 1, 190, 3; 1, 192, 3; 1, 194, 3; 1, 196, 3; 1, 198, 3; 1, 200, 3; 1, 202, 3; 1, 204, 3; 1, 206, 3; 1, 208, 3; 1, 210, 3; 1, 212, 3; 1, 214, 3; 1, 216, 3; 1, 218, 3; 1, 220, 3; 1, 222, 3; 1, 224, 3; 1, 226, 3; 1, 228, 3; 1, 230, 3; 1, 232, 3; 1, 234, 3; 1, 236, 3; 1, 238, 3; 1, 240, 3; 1, 242, 3; 1, 244, 3; 1, 246, 3; 1, 248, 3; 1, 250, 3; 1, 252, 3; 1, 254, 3; 1, 256, 3; 1, 258, 3; 1, 260, 3; 1, 262, 3; 1, 264, 3; 1, 266, 3; 1, 268, 3; 1, 270, 3; 1, 272, 3; 1, 274, 3; 1, 276, 3; 1, 278, 3; 1, 280, 3; 1, 282, 3; 1, 284, 3; 1, 286, 3; 1, 288, 3; 1, 290, 3; 1, 292, 3; 1, 294, 3; 1, 296, 3; 1, 298, 3; 1, 300, 3으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 VL CDR 서열은 서열식별번호: 6, GTN, 7; 302, GTN, 7; 304, GTN, 7; 306, GTN, 7; 308, GTN, 7; 310, GTN, 7; 312, GTN, 7; 314, GTN, 7; 316, GTN, 7; 318, GTN, 7; 320, GTN, 7; 322, GTN, 7; 324, GTN, 7; 326, GTN, 7; 328, GTN, 7; 330, GTN, 7; 332, GTN, 7; 334, GTN, 7; 336, GTN, 7; 338, GTN, 7; 340, GTN, 7; 342, GTN, 7; 344, GTN, 7; 346, GTN, 7; 348, GTN, 7; 350, GTN, 7; 352, GTN, 7; 354, GTN, 7; 356, GTN, 7; 358, GTN, 7; 360, GTN, 7; 362, GTN, 7; 364, GTN, 7; 366, GTN, 7; 368, GTN, 7; 370, GTN, 7; 372, GTN, 7; 374, GTN, 7; 376, GTN, 7; 378, GTN, 7; 380, GTN, 7; 382, GTN, 7; 384, GTN, 7; 386, GTN, 7; 388, GTN, 7; 390, GTN, 7; 392, GTN, 7; 및 394, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR 서열로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0923] 한 실시양태에서, 본 발명의 발현 벡터는 중쇄 및 경쇄 CDR 서열 중 1개 이상을 코딩하는 핵산 서열을 포함하며, 여기서 VL 영역 CDR1, CDR2, CDR3 영역 CDR 서열은 서열식별번호: 6, GTN, 7에 제시된 바와 같은 CDR 서열을 포함하고, VH 영역 CDR1, CDR2, CDR3 영역 CDR 서열은 서열식별번호: 54, 2, 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, CDR3; 서열식별번호: 58, 2, 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, CDR3; 서열식별번호: 1, 106, 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, CDR3; 서열식별번호: 1, 2, 176에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, CDR3; 서열식별번호: 1, 2, 184에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, CDR3; 서열식별번호: 1, 2, 220에 제시된 바와 같은 CDR1,

CDR2, CDR3; 서열식별번호: 1, 2, 236에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, CDR3; 1, 2, 244; 서열식별번호: 1, 2, 284에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, CDR3; 서열식별번호: 1, 2, 292에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, CDR3 및 서열식별번호: 1, 2, 298에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, CDR3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0924] 특정한 실시양태에서, 발현 벡터는 상기 아미노산 서열 중 1개 이상의 변이체를 코딩하는 핵산 서열을 포함하고, 상기 변이체는 최대 25개의 아미노산 변형, 예컨대 최대 20, 예컨대 최대 15, 14, 13, 12, 또는 11개의 아미노산 변형, 예컨대 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 변형, 예컨대 결실 또는 삽입, 바람직하게는 치환, 예컨대 보존적 또는 비-보존적 치환을 갖거나, 또는 상기 서열 중 임의의 것과 적어도 80% 동일성, 예컨대 상기 언급된 아미노산 서열 중 임의의 것과 적어도 85% 동일성 또는 90% 동일성 또는 95% 동일성, 예컨대 96% 동일성 또는 97% 동일성 또는 98% 동일성 또는 99% 동일성을 갖는다. 본 발명은 또한 상기 언급된 핵산 서열과 상이하지만 유전자 코드의 가변성으로 인해 본 발명의 항체와 동일한 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 서열에 관한 것이다. 예를 들어, 핵산 서열은 다를 수 있지만, 본원에 기재된 임의의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 생성할 수 있다. 유전자 코드에 기초하여 이러한 추가의 핵산 서열을 확인하는 방법은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다.
- [0925] 추가 실시양태에서, 발현 벡터는 항체, 예를 들어 인간 항체의 경쇄, 중쇄 또는 경쇄와 중쇄 둘 다의 불변 영역을 코딩하는 핵산 서열을 추가로 포함한다.
- [0926] 상기 기재된 바와 같은 이러한 발현 벡터는 본 발명의 항체의 재조합 생산을 위해 사용될 수 있다.
- [0927] 본 발명의 문맥에서 발현 벡터는 염색체, 비-염색체, 및 합성 핵산 벡터 (적합한 세트의 발현 제어 요소를 포함하는 핵산 서열)를 포함하는 임의의 적합한 벡터일 수 있다. 이러한 벡터의 예는 SV40의 유도체, 박테리아 플라스미드, 파지 DNA, 마콜로바이러스, 효모 플라스미드, 플라스미드 및 파지 DNA의 조합물로부터 유래된 벡터, 및 바이러스 핵산 (RNA 또는 DNA) 벡터를 포함한다. 한 실시양태에서, 인간화 또는 키메라 CD3 항체-코딩 핵산은 예를 들어, 선형 발현 요소를 포함하는 네이키드 DNA 또는 RNA 벡터 (예를 들어 [64]에 기재된 바와 같음), 조밀 핵산 벡터 (예를 들어 [65] 및/또는 [66]에 기재된 바와 같음), 플라스미드 벡터, 예컨대 pBR322, pUC 19/18, 또는 pUC 118/119, "미지(midge)" 최소-크기 핵산 벡터 (예를 들어 [67]에 기재된 바와 같음) 내에 포함되거나, 또는 침전된 핵산 벡터 구축물, 예컨대 CaPO_4 -침전된 구축물 (예를 들어 [68], [69], [70], 및 [71]에 기재된 바와 같음)로서 포함된다. 이러한 핵산 벡터 및 그의 용법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예를 들어 [72] 및 [73] 참조).
- [0928] 한 실시양태에서, 벡터는 박테리아 세포에서 인간화 또는 키메라 CD3 항체의 발현에 적합하다. 이러한 벡터의 예는 발현 벡터, 예컨대 블루스크립트(BlueScript) (스트라타진), pIN 벡터 ([74]), pET 벡터 (노바젠 (Novagen), 위스콘신주 매디슨) 등을 포함한다.
- [0929] 발현 벡터는 또한 또는 대안적으로 효모 시스템에서의 발현에 적합한 벡터일 수 있다. 효모 시스템에서의 발현에 적합한 임의의 벡터가 사용될 수 있다. 적합한 벡터는 예를 들어 구성적 또는 유도성 프로모터, 예컨대 알파 인자, 알콜 옥시다제 및 PGH를 포함하는 벡터를 포함한다 ([75] 및 [76]에서 검토됨).
- [0930] 핵산 구축물 및/또는 벡터는 또한 폴리펩티드, 예컨대 신생 폴리펩티드 쇄를 주변세포질 공간으로 또는 세포 배양 배지 내로 표적화할 수 있는 분비/국재화 서열을 코딩하는 핵산 서열을 포함할 수 있다. 이러한 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 관련 기술분야에 널리 공지된 분비 리더 또는 신호 펩티드, 소기관-표적화 서열 (예를 들어, 핵 국재화 서열, ER 잔류 신호, 미토콘드리아 수송 서열, 엽록체 수송 서열), 막 국재화/앵커 서열 (예를 들어, 정지 이동 서열, GPI 앵커 서열) 등을 포함한다.
- [0931] 본 발명의 발현 벡터에서, 인간화 또는 키메라 CD3 항체-코딩 핵산은 임의의 적합한 프로모터, 인핸서, 및 다른 발현-촉진 요소를 포함하거나 이들과 회합될 수 있다. 이러한 요소의 예는 강한 발현 프로모터 (예를 들어, 인간 CMV IE 프로모터/인핸서 뿐만 아니라 RSV, SV40, SL3-3, MMTV, 및 HIV LTR 프로모터), 효과적인 폴리 (A) 종결 서열, 이. 콜라이(E. coli)에서 플라스미드 생성물을 위한 복제 기점, 선택 마커로서 항생제 저항성 유전자, 및/또는 편리한 클로닝 부위 (예를 들어, 폴리링커)를 포함한다. 핵산 구축물 및/또는 벡터는 또한 구성적 프로모터와 대조적으로 유도성 프로모터, 예컨대 CMV IE를 포함할 수 있다 (통상의 기술자는 이러한 용어가 사실상 특정 조건 하에서의 유전자 발현의 정도에 대한 기재어임을 인식할 것이다).
- [0932] 한 실시양태에서, 인간화 또는 키메라 CD3 항체-코딩 발현 벡터는 바이러스 벡터를 통해 숙주 세포 또는 숙주 동물 내에 위치하고/거나 이들에게 전달된다.

- [0933] 이러한 발현 벡터는 인간화 또는 키메라 CD3 항체의 재조합 생산을 위해 사용할 수 있다.
- [0934] 한 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.
- [0935] 한 측면에서, 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태의 인간화 또는 키메라 CD3 항체는 항체를 생산하는 재조합 진핵, 재조합 원핵, 또는 재조합 미생물 숙주 세포의 사용에 의해 제공된다. 따라서, 본 발명은 본원에 규정된 바와 같은 인간화 또는 키메라 CD3 항체 또는 이뮤노글로불린을 생산하는 재조합 진핵, 재조합 원핵, 또는 재조합 미생물 숙주 세포를 제공한다. 숙주 세포의 예는 효모, 박테리아 및 포유동물 세포, 예컨대 CHO 또는 HEK-293 세포를 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 숙주 세포는 본원에 기재된 인간화 또는 키메라 CD3 항체의 발현을 코딩하는 서열을 포함하는 세포 게놈 내로 안정적으로 통합된 핵산 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 숙주 세포는 본원에 기재된 인간화 또는 키메라 CD3 항체의 발현을 코딩하는 서열을 포함하는 비-통합 핵산 서열, 예컨대 플라스미드, 코스미드, 파지미드, 또는 선형 발현 요소를 포함한다.
- [0936] 본원에 사용된 용어 "재조합 숙주 세포" (또는 간단히 "숙주 세포")는 발현 벡터 또는 핵산 구축물 또는 서열이 도입된 세포를 지칭하는 것으로 의도된다. 이러한 용어는 특정한 대상체 세포 뿐만 아니라, 이러한 세포의 자손도 지칭하는 것으로 의도된다는 것을 이해하여야 한다. 특정 변형은 돌연변이 또는 환경 영향으로 인해 후속 세대에서 발생할 수 있기 때문에, 이러한 자손은 사실상 모 세포와 동일하지 않을 수 있지만, 여전히 본원에 사용된 용어 "숙주 세포"의 범위 내에 포함된다. 재조합 숙주 세포는 예를 들어, 진핵 숙주 세포, 예컨대 CHO 세포, HEK-293 세포, PER.C6, NS0 세포, 및 림프구성 세포, 및 원핵 세포, 예컨대 이. 콜라이 및 다른 진핵 숙주, 예컨대 식물 세포 및 진균을 포함한다.
- [0937] 추가 측면에서, 본 발명은 본 발명의 인간화 또는 키메라 CD3 항체를 생산하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은
- [0938] a) 상기 본원에서 기재된 바와 같은 본 발명의 숙주 세포를 배양하는 단계, 및
- [0939] b) 배양 배지로부터 본 발명의 항체를 회수 및/또는 정제하는 단계
- [0940] 를 포함한다.
- [0941] 추가 측면에서, 인간화 또는 키메라 CD3 항체의 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 제2 모이어티, 예컨대 치료 폴리펩티드를 추가로 코딩한다. 예시적인 치료 폴리펩티드는 본원의 다른 부분에 기재되어 있다. 한 실시양태에서, 본 발명은 인간화 또는 키메라 CD3 항체 융합 단백질을 생산하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은
- [0942] a) 이러한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계, 및
- [0943] b) 배양 배지로부터 인간화 또는 키메라 CD3 항체 융합 단백질을 회수 및/또는 정제하는 단계
- [0944] 를 포함한다.
- [0945] 조성물
- [0946] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 측면 및 실시양태에 따른 항체 또는 이중특이적 항체를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0947] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 측면 및 실시양태 중 어느 하나에 규정된 바와 같은 항체 또는 이중특이적 항체, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0948] 제약 조성물은 통상적인 기술, 예컨대 [77]에 개시된 기술에 따라 제약상 허용되는 담체 또는 희석제 뿐만 아니라 임의의 다른 공지된 아주반트 및 부형제와 함께 제제화될 수 있다.
- [0949] 제약상 허용되는 담체 또는 희석제 뿐만 아니라 임의의 다른 공지된 아주반트 및 부형제는 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체 및 선택된 투여 방식에 적합하여야 한다. 제약 조성물의 담체 및 다른 성분에 대한 적합성은 항원 결합에 대한 본 발명의 선택된 화합물 또는 제약 조성물의 요구되는 생물학적 특성에 대한 유의한 부정적인 영향이 없을 것 (예를 들어, 실질적인 영향 미만 (10% 이하의 상대적 억제, 5% 이하의 상대적 억제 등))에 기초하여 결정된다.
- [0950] 본 발명의 제약 조성물은 또한 희석제, 충전제, 염, 완충제, 세제 (예를 들어, 비이온성 세제, 예컨대 트윈 (Tween)-20 또는 트윈-80), 안정화제 (예를 들어, 당 또는 단백질-무함유 아미노산), 보존제, 조직 고정제, 가용화제, 및/또는 제약 조성물에 포함되기 적합한 다른 물질을 포함할 수 있다.

- [0951] 본 발명의 제약 조성물 내의 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성이 아니면서 특정한 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대해 요구되는 치료 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 변경될 수 있다. 선택되는 투여량 수준은 사용된 본 발명의 특정한 조성물 또는 그의 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정한 화합물의 배출 속도, 치료의 지속기간, 사용되는 특정한 조성물과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 기타 인자를 포함한 다양한 약동학적 인자에 따라 결정될 것이다.
- [0952] 제약 조성물은 임의의 적합한 경로 및 방식으로 투여될 수 있다. 생체내 및 시험관내 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체를 투여하는데 적합한 경로는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다.
- [0953] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 비경구로 투여된다.
- [0954] 본원에 사용된 어구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여된"은 통상적으로 주사에 의한, 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하고, 표피, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 건내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 두개내, 흉곽내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.
- [0955] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 정맥내 또는 피하 주사 또는 주입에 의해 투여된다.
- [0956] 바람직한 실시양태에서 제약 조성물은 피하 투여된다.
- [0957] 제약상 허용되는 담체는 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체와 생리학상 상용성인 임의의 및 모든 적합한 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아 및 항진균제, 등장성 작용제, 항산화제 및 흡수-지연제 등을 포함한다.
- [0958] 본 발명의 제약 조성물에서 사용할 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 염수, 포스페이트 완충 염수, 에탄올, 텍스트로스, 폴리올 (예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 옥수수 오일, 땅콩 오일, 목화씨 오일 및 참깨 오일, 카르복시메틸 셀룰로스 콜로이드성 용액, 트라가칸트 겜 및 주사가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트, 및/또는 다양한 완충제를 포함한다. 다른 담체는 제약 기술분야에 널리 공지되어 있다.
- [0959] 제약상 허용되는 담체는 멸균 수용액 또는 수분산액, 및 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 제약 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 화합물과 상용불가능한 경우를 제외하고, 본 발명의 제약 조성물에서 그의 사용이 고려된다. "활성 화합물"을 지칭하는 경우에, 본 발명에 따른 인간화 또는 키메라 항체를 또한 지칭하는 것으로 고려된다.
- [0960] 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0961] 본 발명의 제약 조성물은 또한 제약상 허용되는 항산화제, 예를 들어 (1) 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로콜로라이드, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속-킬레이팅제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등을 포함할 수 있다.
- [0962] 본 발명의 제약 조성물은 또한 조성물 내에 등장성 작용제, 예컨대 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 또는 염화나트륨을 포함할 수 있다.
- [0963] 본 발명의 제약 조성물은 또한 제약 조성물의 보관 수명 또는 유효성을 증진시킬 수 있는, 선택된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 아주반트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제, 분산제, 보존제 또는 완충제를 함유할 수 있다. 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체는 화합물을 급속 방출에 대해 보호할 담체와 함께, 예컨대 임플란트, 경피 패치, 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제제로 제조될 수 있다. 이러한 담체는 젤라틴, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 생분해성 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리-오르토에스테르, 및 폴리락트산을 단독으로 또는 왁스와 함께, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질을 포함할 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 일반적으로 공지되어 있다 (예를 들어, [78] 참조).

- [0964] 한 실시양태에서, 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체는 생체내 적절한 분포를 보장하도록 제제화될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제약상 허용되는 담체는 멸균 수용액 또는 수분산액, 및 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 제약 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 화합물과 상용불가능한 경우를 제외하고, 본 발명의 제약 조성물에서 그의 사용이 고려된다. 다른 활성 또는 치료 화합물이 또한 조성물 내에 혼입될 수 있다.
- [0965] 주사용 제약 조성물은 전형적으로 제조 및 저장 조건 하에 멸균이고 안정해야 한다. 조성물은 용액, 마이크로-에멀전, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 규칙적 구조로서 제제화될 수 있다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 및 주사가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트를 함유하는 수성 또는 비-수성 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 다수의 경우에, 조성물 내에 등장화제, 예를 들어, 당, 폴리알콜, 예컨대 글리세롤, 만니톨, 소르비톨, 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가능한 조성물의 지속 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어, 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물 내에 포함시킴으로써 일어날 수 있다. 멸균 주사가능한 용액은 활성 화합물을 요구되는 양으로 적절한 용매 내에, 요구되는 경우에 예를 들어 상기 열거된 바와 같은 성분 중 하나 또는 조합물과 함께 혼입시킨 다음 멸균 마이크로여과함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 기본 분산 매질 및 예를 들어 상기 열거된 것으로부터의 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 제조 방법의 예는 이전에 멸균-여과한 그의 용액으로부터 활성 성분 플러스 임의의 추가의 요구되는 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 냉동-건조 (동결건조)이다.
- [0966] 멸균 주사가능한 용액은 활성 화합물을 요구되는 양으로 적절한 용매 내에, 요구되는 경우에 상기 열거된 성분 중 하나 또는 조합물과 함께 혼입시킨 다음 멸균 마이크로여과함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터의 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 제조 방법의 예는 이전에 멸균-여과한 그의 용액으로부터 활성 성분 플러스 임의의 추가의 요구되는 성분의 분말을 생성하는 진공-건조 및 냉동-건조 (동결건조)이다.
- [0967] 치료 용도
- [0968] 또 다른 측면에서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한, 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 규정된 바와 같은 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체, 또는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0969] 또 다른 측면에서, 본 발명은 질환의 치료에 사용하기 위한, 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 규정된 바와 같은 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체, 또는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0970] 본 발명의 한 실시양태에서 이중특이적 항체, 조성물, 제약 조성물은 질환의 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0971] 본 발명의 한 실시양태에서, 이중특이적 항체, 조성물, 제약 조성물은 질환의 치료에 사용하기 위한 것이며, 여기서 질환은 암, 감염성 질환 또는 자가면역 질환이다.
- [0972] 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체 또는 제약 조성물은 세포독성 T 세포의 이펙터 메카니즘이 요구되는 임의의 암의 치료에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 인간화 또는 키메라 항체는 암, 염증성 또는 자가면역 장애와 같은 장애를 치료 또는 예방하기 위해 배양물 내의 세포에, 예를 들어 시험관내 또는 생체외, 또는 인간 대상체에, 예를 들어 생체내 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "대상체"는 전형적으로 인간화 또는 키메라 항체, 또는 제약 조성물에 반응하는 인간이다. 대상체는 예를 들어 표적 기능을 조정함으로써 또는 세포의 사멸을 직접 또는 간접적으로 유도함으로써 수정되거나 개선될 수 있는 장애를 갖는 인간 환자를 포함할 수 있다.
- [0973] 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료 효효량의 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체 또는 제약 조성물을, T 세포의 동원이 치료 또는 예방에 기여하는 장애, 예컨대 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애, 예컨대 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 방법은 전형적으로 대상체에게 인간화 또는 키메라 항체를 장애를 치료 또는 예방하는데 유효한 양으로 투여하는 것을 수반한다.
- [0974] 하나의 특정한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 측면 및 실시양태에 규정된 바와 같은 본 발명의 인

간화 또는 키메라 항체 또는 제약 조성물을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

- [0975] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 규정된 바와 같은 용도 또는 방법에 관한 것이고, 여기서 인간화 또는 키메라 항체는 CD3 및 암-특이적 표적, 또는 암에서 과다발현되거나 암과 연관된 표적, 예컨대 HER2, CD19, EpCAM, EGFR, CD66e (또는 CEA, CEACAM5), CD33, EphA2 또는 MCSP (또는 HMW-MAA), CD20 둘 다에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체이고, 여기서 질환은 암, 예컨대 유방암, 전립선암, 비소세포 폐암, 방광암, 난소암, 위암, 결장직장암, 식도암 및 두경부의 편평 세포 암종, 자궁경부암, 췌장암, 고환암, 악성 흑색종, 연조직 암 (예를 들어, 활막 육종), 무통성 또는 공격성 형태의 B-세포 림프종, 만성 림프성 백혈병 또는 급성 림프성 백혈병이다.
- [0976] 인간화 또는 키메라 항체의 효율적인 투여량 및 투여 요법은 치료되는 질환 또는 상태에 의존하고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.
- [0977] 관련 기술분야의 통상의 기술을 갖는 의사는 요구되는 제약 조성물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사는 제약 조성물에 사용된 인간화 또는 키메라 항체의 용량을 요구되는 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 것보다 낮은 수준에서 출발하여, 요구되는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 조성물의 적합한 용량은 특정한 투여 요법에 따라 치료 효과를 생성하는데 유효한 최저 용량인 인간화 또는 키메라 항체의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 의존할 것이다.
- [0978] 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질환의 진행을 안정화하는 그의 능력에 의해 측정될 수 있다. 암을 억제하는 화합물의 능력은 예를 들어 인간 종양에서의 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서 평가될 수 있다. 대안적으로, 조성물의 이러한 특성은 숙련된 진료의에게 공지된 시험관내 검정에 의해 세포 성장을 억제하거나 세포독성을 유도하는 인간화 또는 키메라 항체의 능력을 검사함으로써 평가될 수 있다. 치료 화합물, 즉, 본 발명에 따른 치료 인간화 또는 키메라 항체, 또는 제약 조성물의 치료 유효량은 종양 크기를 감소시키거나, 또는 달리 대상체의 증상을 개선시킬 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 대상체의 크기, 대상체의 증상의 중증도, 및 선택된 특정한 조성물 또는 투여 경로와 같은 인자에 기초하여 이러한 양을 결정할 수 있을 것이다.
- [0979] 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체의 치료 유효량의 예시적인 비제한적 범위는 약 0.001-30 mg/kg, 예컨대 약 0.001-20 mg/kg, 예컨대 약 0.001-10 mg/kg, 예컨대 약 0.001-5 mg/kg, 예를 들어 약 0.001-2 mg/kg, 예컨대 약 0.001-1 mg/kg, 예를 들어 약 0.001, 약 0.01, 약 0.1, 약 1, 약 5, 약 8, 약 10, 약 12, 약 15, 약 18 mg/kg이다.
- [0980] 투여는 예를 들어 정맥내, 근육내, 복강내, 또는 피하 투여될 수 있고, 예를 들어 표적 부위에 근접하게 투여될 수 있다.
- [0981] 상기 치료 방법 및 용도에서 투여 요법은 최적 요구 반응 (예를 들어, 치료 반응)을 제공하도록 조정된다. 예를 들어, 단일 볼루스가 투여될 수 있거나, 여러 분할 용량이 시간에 걸쳐 투여될 수 있거나, 또는 용량은 치료 상황의 위급성에 의해 제시되는 바와 같이 비례하여 감소 또는 증가될 수 있다.
- [0982] 한 실시양태에서, 치료 효능은 요법 동안, 예를 들어 미리 규정된 시점에 모니터링된다.
- [0983] 원하는 경우에, 제약 조성물의 유효 1일 용량은 임의로 단위 투여 형태로, 하루 내내 적절한 간격으로 개별적으로 투여되는 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 초과 하위-용량으로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 인간화 또는 키메라 항체, 또는 제약 조성물은 임의의 원치 않는 부작용을 최소화하기 위해 긴 시간, 예컨대 24시간 초과에 걸쳐 느린 연속 주입에 의해 투여된다.
- [0984] 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체를 단독 투여하는 것이 가능하지만, 인간화 또는 키메라 항체를 상기 기재된 바와 같이 제약 조성물로서 투여하는 것이 바람직하다.
- [0985] 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체의 유효 용량은 또한 매주, 격주 또는 3주마다의 투여 기간을 사용하여 투여될 수 있다. 투여 기간은 예를 들어, 8주, 12주로 또는 임상 진행이 확립될 때까지 제한될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체의 유효 용량은 제2주, 제3주 또는 제4주마다 투여될 수 있다.
- [0986] 한 실시양태에서, 인간화 또는 키메라 항체는 mg/m^2 단위로 계산된 매주 투여량으로 주입에 의해 투여될 수

있다. 이러한 투여량은 예를 들어 하기에 따라 상기 제공된 mg/kg 투여량에 기초할 수 있다: 용량 (mg/kg) x 70: 1.8. 이러한 투여는 예를 들어 1 내지 8회, 예컨대 3 내지 5회 반복될 수 있다. 투여는 2 내지 24시간, 예컨대 2 내지 12시간의 기간에 걸친 연속 주입에 의해 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 인간화 또는 키메라 항체는 독성 부작용을 감소시키기 위해 긴 시간, 예컨대 24시간 초과에 걸쳐 느린 연속 주입에 의해 투여될 수 있다.

[0987] 한 실시양태에서, 인간화 또는 키메라 항체는 1주 1회 제공될 때 최대 8회, 예컨대 4 내지 6회 동안 고정 용량으로 계산된 매주 투여량으로 투여될 수 있다. 이러한 요법은 예를 들어 6개월 또는 12개월 후에, 필요한 경우 1회 이상 반복될 수 있다. 이러한 고정 투여량은 예를 들어 체중 추정치를 70 kg으로 하여, 상기 제공된 mg/kg 투여량에 기초할 수 있다. 투여량은 예를 들어 생물학적 샘플을 채취하고 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체의 결합 영역을 표적화하는 항-이디오타입 항체를 사용하여 투여 시 혈액 중 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체의 양을 측정함으로써 결정되거나 조정될 수 있다.

[0988] 한 실시양태에서, 인간화 또는 키메라 항체는 예컨대 6개월 이상의 기간 동안, 예를 들어 1주 1회의 유지 요법에 의해 투여될 수 있다.

[0989] 인간화 또는 키메라 항체는 또한 암 발생 위험을 감소시키고/거나, 암 진행에서 사건의 발생 개시를 지연시키고/거나, 암이 완화 상태일 때 재발 위험을 감소시키기 위해 예방적으로 투여될 수 있다.

[0990] 비경구 조성물은 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 단위 투여 형태로 제제화될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 단위 투여 형태는 치료되는 대상체에 대한 단일 투여량으로서 적합화된 물리적 이산 단위를 지칭하고; 각각의 단위는 필요한 제약 담체와 함께 요구되는 치료 효과를 생성하기 위해 계산된 활성 화합물의 미리 결정된 양을 함유한다. 본 발명의 단위 투여 형태의 세부사항은 (a) 활성 화합물의 고유한 특징 및 달성하고자 하는 특정한 치료 효과, 및 (b) 개체의 감수성의 치료를 위한 이러한 활성 화합물의 배합 기술분야에 고유한 제한사항에 의해 좌우되고, 이에 직접적으로 의존한다.

[0991] 인간화 또는 키메라 항체는 또한 암 발생 위험을 감소시키고/거나, 암 진행에서 사건의 발생 개시를 지연시키고/거나, 암이 완화 상태일 때 재발 위험을 감소시키기 위해 예방적으로 투여될 수 있다. 이는 다른 생물학적 인자로 인해 존재하는 것으로 공지된 종양의 위치결정이 곤란한 환자에서 특히 유용할 수 있다.

[0992] 진단 용도

[0993] 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체는 또한 본원에 기재된 바와 같은 인간화 또는 키메라 항체를 포함하는 조성물을 사용하여 진단 목적을 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본원에 기재된 인간화 또는 키메라 항체를 사용하는 진단 방법 및 조성물을 제공한다. 이러한 방법 및 조성물은 순수하게 진단 목적을 위해, 예컨대 질환을 검출 또는 확인하기 위해, 뿐만 아니라 치유적 치료의 진행을 모니터링하기 위해, 질환 진행을 모니터링하기 위해, 치료 후 상태를 평가하기 위해, 질환의 재발을 모니터링하기 위해, 질환 발생의 위험을 평가하는 등을 위해 사용될 수 있다.

[0994] 한 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 인간화 또는 키메라 항체, 본 발명에 따른 조성물 또는 본 발명에 따른 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, CD3-발현 세포의 수반 또는 축적을 특징으로 하는 질환을 진단하는 방법에 관한 것이며, 임의로 여기서 상기 인간화 또는 키메라 항체는 검출가능한 작용제로 표지된다.

[0995] 한 측면에서, 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체는 생체외에서, 예컨대 환자로부터 채취한 샘플에서 표적의 수준, 또는 그의 세포 표면 상에 관심 표적을 발현하는 세포의 수준을 검출함으로써, 특이적 관심 표적을 발현하고 인간화 또는 키메라 항체가 결합하는 세포가 질환을 나타내거나 발병기전에 수반되는 것인 질환을 진단하는데 사용된다. 이는 예를 들어, 시험할 샘플을 임의로 대조군 샘플과 함께, 표적에 대한 항체의 결합을 허용하는 조건 하에 본 발명에 따른 인간화 또는 키메라 항체와 접촉시킴으로써 달성될 수 있다. 이어서, 복합체 형성이 검출될 수 있다 (예를 들어, ELISA를 사용). 대조군 샘플을 시험 샘플과 함께 사용할 때, 인간화 또는 키메라 항체 또는 항체-표적 복합체의 수준을 샘플 둘 다에서 분석하고, 시험 샘플에서 통계상 유의하게 더 높은 수준의 인간화 또는 키메라 항체 또는 항체-표적 복합체는 대조군 샘플과 비교하여 시험 샘플에서의 더 높은 수준의 표적을 나타낸다.

[0996] 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체가 사용될 수 있는 통상적인 면역검정의 예는 비제한적으로 ELISA, RIA, FACS 검정, 플라즈몬 공명 검정, 크로마토그래피 검정, 조직 면역조직화학, 웨스턴 블롯, 및/또는 면역침전을 포함한다.

- [0997] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른 항체, 이중특이적 항체, 조성물 또는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, CD3-발현 세포의 수반 또는 축적을 특징으로 하는 질환을 진단하는 방법에 관한 것이고, 임의로 여기서 항체는 검출가능 표지로 표시된다.
- [0998] 한 실시양태에서, 본 발명은
- [0999] - 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체와 샘플을, 샘플 내의 표적에 대한 인간화 또는 키메라 항체의 결합을 가능하게 하는 조건 하에 접촉시키는 단계; 및
- [1000] - 복합체의 형성 여부를 분석하는 단계를 포함하는, 샘플에서 표적, 또는 표적을 발현하는 세포의 존재를 검출하는 방법에 관한 것이다. 전형적으로, 샘플은 생물학적 샘플이다.
- [1001] 한 실시양태에서, 샘플은 특이적 표적 및/또는 표적을 발현하는 세포를 함유하는 것으로 공지되거나 의심되는 조직 샘플이다. 예를 들어, 표적 발현의 계내 검출은, 환자로부터 조직학적 시편을 제거하고, 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체를 이러한 시편에 제공함으로써 달성될 수 있다. 인간화 또는 키메라 항체는 인간화 또는 키메라 항체를 시편에 적용하거나 오버레이함으로써 제공될 수 있고, 이는 이어서 적합한 수단을 사용하여 검출된다. 이어서, 검사한 조직 내에서 표적 또는 표적-발현 세포의 존재뿐만 아니라, 표적 또는 표적-발현 세포의 분포를 결정하는 것이 가능하다 (예를 들어, 암 세포의 확산을 평가하는 문맥에서). 본 발명을 사용하여, 통상의 기술자는 이러한 계내 검출을 달성하기 위해 임의의 매우 다양한 조직학적 방법 (예컨대 염색 절차)이 변형될 수 있다는 것을 용이하게 인지할 것이다.
- [1002] 상기 검정에서, 인간화 또는 키메라 항체는 결합된 항체가 검출되도록 하는 검출가능한 물질로 표시될 수 있다. 대안적으로, 결합된 (1차) 특이적 인간화 또는 키메라 항체는, 검출가능한 물질로 표시되고 1차 특이적 인간화 또는 키메라 항체에 결합하는 항체에 의해 검출될 수 있다. 또한, 상기 검정에서, 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른 항체 또는 이중특이적 항체를 포함하는 진단 조성물이 사용될 수 있다. 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른 항체 또는 이중특이적 항체를 포함하는 진단 조성물에 관한 것이다.
- [1003] 샘플 내의 표적의 수준은 또한 검출가능한 물질로 표시된 표적 표준물 및 비표지된 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체를 사용하는 경쟁 면역검정에 의해 추정될 수 있다. 이러한 유형의 검정에서, 생물학적 샘플, 표시된 표적 표준물(들) 및 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체를 합하고, 비표지된 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체에 결합된 표시된 표적 표준물의 양을 결정한다. 생물학적 샘플 내의 표적의 양은 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체에 결합된 표시된 표적 표준물의 양에 반비례한다.
- [1004] 시험관내 진단 기술에 사용되는 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체, 2차 항체 및/또는 표적 표준물을 위한 적합한 표지는 비제한적으로 다양한 효소, 보결분자단, 형광 물질, 발광 물질 및 방사성 물질을 포함한다. 적합한 효소의 예는 양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, β -갈락토시다제 및 아세틸콜린에스테라제를 포함하고; 적합한 보결분자단 복합체의 예는 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴을 포함하고; 적합한 형광 물질의 예는 옴벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 및 피코에리트린을 포함하고; 발광 물질의 예는 루미놀을 포함하고; 적합한 방사성 물질의 예는 ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , 및 ^3H 를 포함한다.
- [1005] 한 측면에서, 본 발명의 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체는 종양과 같은 표적-발현 조직의 생체내 영상화에서 사용된다. 생체내 방법의 경우에, 예를 들어, (Fab')₂, Fab 및 Fab' 단편과 같은 항체 단편이 그들의 신속한 분포 동역학으로 인해 특히 유리하다.
- [1006] 생체내 영상화는 임의의 적합한 기술에 의해 수행할 수 있다. 예를 들어, ^{99}Tc , ^{131}I , ^{111}In 또는 다른 감마-선 방출 동위원소로 표시된 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체 (예를 들어, 항체 또는 단편)는, 전형적으로 저-에너지 고해상도 시준기 또는 저-에너지 다목적 시준기를 사용하는, 감마 섬광 카메라 (예를 들어, 엘신트 에이펙스(Elscint Apex) 409ECT 디바이스)를 사용하여 종양과 같은 표적-발현 조직 내에서 표적-특이적 항체 축적 또는 분포를 영상화하는데 사용될 수 있다. 대안적으로, ^{89}Zr , ^{76}Br , ^{18}F 또는 다른 양전자-방출 방사성핵종을 사용한 표지화는 양전자 방출 단층촬영(PET)을 사용하여 종양 내에서 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체, 또는 항체 단편 분포를 영상화하는데 사용될 수 있다. 이러한 기술의 사용에 의해 획득된 영상은, 예를 들어 암/종양 세포의 존재에 대한 바이오마커로서 표적을 사용하는 문맥에서, 환자, 포유동물 또는 조직 내의 표적의 생체분포를 평가하는데 사용될 수 있다. 이러한 기술에 대한 변경은 감마 카메라 기술에 비해 영상화를 개선시

키기 위한 자기 공명 영상화 (MRI)의 사용을 포함할 수 있다. 통상적인 면역섬광조영 방법 및 원리는 예를 들어, [79], [80], 및 [81]에 기재되어 있다. 게다가, 이러한 영상은 또한, 또는 대안적으로, 종양을 제거하기 위한 수술 기술에 대한 기초로서 역할을 할 수 있다. 또한, 이러한 생체내 영상화 기술은 환자가 종양을 갖는 것으로 확인되지만 (다른 바이오마커, 전이 등의 존재로 인한), 전통적인 분석 기술에 의해 종양을 확인할 수 없는 상황에서 종양의 확인 및 위치결정을 가능하게 할 수 있다. 모든 이들 방법은 본 발명의 특색이다.

- [1007] 본 발명에 의해 제공된 생체내 영상화 및 다른 진단 방법은 인간 환자 (예를 들어, 이전에 암으로 진단받지 않은 환자, 또는 암으로부터 회복/완화 기간에 있는 환자)에서 미세전이의 검출에서 특히 유용하다.
- [1008] 한 실시양태에서, 본 발명은 생체내 영상화 방법을 제공하며, 여기서 본 발명의 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체는 검출-촉진 방사선-비투과성 작용제에 접합되고, 접합된 인간화 또는 키메라 항체는 예컨대 혈류 내로의 주사에 의해 숙주에게 투여되고, 숙주 내의 표지된 인간화 또는 키메라 항체의 존재 및 위치가 검정된다. 본원에 제공된 이러한 기술 및 임의의 다른 진단 방법을 통해, 본 발명은 인간 환자, 또는 인간 환자로부터 채취된 생물학적 샘플에서 질환-관련 세포의 존재를 스크리닝하는 방법, 및/또는 표적-특이적 ADC 요법에 앞서 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체의 분포를 평가하는 방법을 제공한다.
- [1009] 진단 영상화를 위해, 방사성동위원소는 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체에 직접적으로 또는 중간 관능기를 사용하여 간접적으로 결합될 수 있다. 유용한 중간 관능기는 킬레이트화제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산 및 디에틸렌트리아민펜타아세트산을 포함한다 (예를 들어 [82] 참조).
- [1010] 방사성동위원소 및 방사선-비투과성 작용제에 더하여, 진단 방법은 자기 공명 영상화 (MRI)를 위한 염료 (예컨대 비오틴-스트렙타비딘 복합체), 조영제, 형광 화합물 또는 분자 및 증진제 (예를 들어, 상자성 이온)에 접합된 표적-특이적 항체를 사용하여 수행될 수 있다 (예를 들어, MRI 기술 및 MRI 증진제에 접합된 항체의 제조를 기재하는 [83] 참조). 이러한 진단제/검출제는 MRI에 사용하기 위한 작용제, 및 형광 화합물로부터 선택될 수 있다. 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체에 방사성 금속 또는 상자성 이온을 로딩하기 위해, 이를, 이온을 결합시키기 위해 다수의 킬레이트화 기가 부착된 긴 꼬리를 갖는 시약과 반응시키는 것이 필요할 수 있다. 이러한 꼬리는 중합체, 예컨대 폴리리신, 폴리사카라이드, 또는 예를 들어, 포르피린, 폴리아민, 크라운 에테르, 비스티오세미카르바존, 폴리옥심 및 이러한 목적에 유용한 것으로 공지된 유사한 기와 같은, 킬레이트화 기에 결합될 수 있는 펜던트 기를 갖는 또 다른 유도체화된 또는 유도체화가능한 채일 수 있다. 킬레이트는 표준 화학을 사용하여 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체에 커플링될 수 있다.
- [1011] 따라서, 본 발명은 진단용 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체를 제공하며, 여기서 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체는 조영제 (예컨대 자기 공명 영상화, 컴퓨터 단층촬영, 또는 초음파 조영-증진제), 또는 예를 들어 감마-, 베타-, 알파-, 오제 전자-, 또는 양전자-방출 동위원소일 수 있는 방사성핵종에 접합된다.
- [1012] 한 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항체 또는 이중특이적 항체를 포함하는 진단 조성물에 관한 것이다.
- [1013] 추가 측면에서, 본 발명은
- [1014] - 본 발명의 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체; 및
- [1015] - 키트의 사용에 대한 지침서
- [1016] 를 포함하는, 샘플에서 표적 항원 또는 항원을 발현하는 세포의 존재를 검출하기 위한 키트에 관한 것이다.
- [1017] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은
- [1018] a) 본 발명에 따른 항체 또는 이중특이적 항체와 샘플을, 항체 또는 이중특이적 항체와 CD3 사이에 복합체의 형성을 가능하게 하는 조건 하에 접촉시키는 단계; 및
- [1019] b) 복합체의 형성 여부를 분석하는 단계
- [1020] 를 포함하는, 샘플에서 CD3 항원, 또는 CD3을 발현하는 세포의 존재를 검출하기 위한 키트를 제공한다.
- [1021] 한 실시양태에서, 본 발명은 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체, 및 표적에 대한 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체의 결합을 검출하기 위한 하나 이상의 시약을 포함하는 용기를 포함하는, 암의 진단을 위한 키트를 제공한다. 시약은 예를 들어, 형광 태그, 효소 태그, 또는 다른 검출가능한 태그를 포함할 수 있다. 시약은 또한 효소 반응을 위한 2차 또는 3차 항체 또는 시약을 포함할 수 있고, 여기서 효소 반응은 가시화될 수 있는 생성물을 생산한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 적합한 용기(들) 내에 표지된 또는 비표지된 형태의 본 발명

의 1종 이상의 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체, 간접 검정을 위한 인큐베이션을 위한 시약, 및 표지의 속성에 따라 이러한 검정에서의 검출을 위한 기질 또는 유도체화제를 포함하는 진단 키트를 제공한다. 대조군 시약(들) 및 사용에 대한 지침서가 또한 포함될 수 있다.

[1022] 진단 키트는 또한 조직 샘플 또는 숙주에서 표적의 존재의 검출을 위해, 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체, 예컨대 표지된 표적-특이적 항체와 함께 사용하기 위해 제공될 수 있다. 이러한 진단 키트에서, 뿐만 아니라 본원의 다른 부분에 기재된 치료 용도를 위한 키트에서, 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체는 전형적으로 단독으로 또는 표적 세포 또는 펩티드에 특이적인 추가의 항체와 함께 용기 내에 동결건조된 형태로 제공될 수 있다. 전형적으로, 제약상 허용되는 담체 (예를 들어, 불활성 희석제) 및/또는 그의 성분, 예컨대 트리스, 포스페이트, 또는 카르보네이트 완충제, 안정화제, 보존제, 살생물제, 불활성 단백질, 예를 들어, 혈청 알부민 등이 또한 포함되고 (전형적으로 혼합을 위해 별개의 용기 내에), 추가의 시약이 포함된다 (또한 전형적으로 별개의 용기(들) 내에). 특정 키트에서, 전형적으로 별개의 용기 내에 존재하는, 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체에 결합할 수 있는 2차 항체가 또한 포함된다. 제2 항체는 전형적으로 표지에 접합되고, 본 발명의 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체와 유사한 방식으로 제제화된다. 상기 및 본원의 다른 부분에 기재된 방법을 사용하여, 표적-특이적 인간화 또는 키메라 항체는 암/종양 세포의 하위세트를 규정하고 이러한 세포 및 관련 종양 조직을 특징화하는데 사용될 수 있다.

[1023] 항-이디오타입 항체

[1024] 추가 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 인간화 또는 키메라 항체에 결합하는 항-이디오타입 항체에 관한 것이다.

[1025] 한 실시양태에서 본 발명은 청구범위 중 어느 하나의 항체 또는 본 발명에 따른 이중특이적 항체에 결합하는 항-이디오타입 항체에 관한 것이다.

[1026] 항-이디오타입 (Id) 항체는 항체의 항원-결합 부위와 일반적으로 연관된 고유한 결정인자를 인식하는 항체이다. 항-Id 항체는 CD3 모노클로날 항체의 공급원과 동일한 종 및 유전자형의 동물을 그에 대한 항-Id가 제조되는 모노클로날 항체로 면역화함으로써 제조될 수 있다. 면역화된 동물은 전형적으로 이들 이디오타입 결정인자에 대한 항체 (항-Id 항체)를 생산함으로써 면역화 항체의 이디오타입 결정인자를 인식하고 반응할 수 있다. 이러한 항체는 예를 들어 US 4,699,880에 기재되어 있다. 이러한 항체는 본 발명의 추가의 특색이다.

[1027] 항-Id 항체는 또한 또 다른 동물에서 면역 반응을 유도하여 소위 항-항-Id 항체를 생산하기 위해 "면역원"으로서 사용될 수 있다. 항-항-Id 항체는 항-Id 항체를 유도한 원래의 모노클로날 항체와 에피토프상 동일할 수 있다. 따라서, 모노클로날 항체의 이디오타입 결정인자에 대한 항체를 사용함으로써, 동일한 특이성의 항체를 발현하는 다른 클론을 확인할 수 있다. 항-Id 항체는 임의의 적합한 기술, 예컨대 본 발명의 CD3-특이적 항체에 관하여 본원의 다른 부분에 기재된 기술에 의해 달라질 수 있고/거나 (그에 의해 항-Id 항체 변이체를 생산함) 유도체화될 수 있다. 예를 들어, 모노클로날 항-Id 항체는 키홀 림프 헤모시아닌 (KLH)과 같은 담체에 커플링될 수 있고, BALB/c 마우스를 면역화하는데 사용될 수 있다. 이들 마우스로부터 혈청은 전형적으로, 동일하지 않더라도, 원래의/모 CD3 항체와 유사한 결합 특성을 갖는 항-항-Id 항체를 함유할 것이다.

[1028] 서열

[1029] 표 1

SEQ ID NO:	클론 명칭	서열
SEQ ID NO:1	VH-huCD3-H1 CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	VH-huCD3-H1 CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	VH-huCD3-H1 CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:4	VH-huCD3-H1	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:5	VH-huCD3-H1	GAAGTGAAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGACGCTG GCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCA ACACCTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAAGGC CTGGAATGGGTGGCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGC CACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTACCATCAGCC GGGACGACAGCAAGAGCAGCCTGTACCTGCAGATGAACAACCTG AAAACCGAGGACACCGCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAA CTTCGGCAACAGCTATGTGCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGG CACCTCTGTGACAGTGTCTAGC
SEQ ID NO:6	VL-huCD3-L1 CDR1	TGAVTTSNY
	VL-huCD3-L1 CDR2	GTN
SEQ ID NO:7	VL-huCD3-L1 CDR3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO:8	VL-huCD3-L1	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQQTGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNLWVFVGGGKLTVL
SEQ ID NO:9	VL-huCD3-L1	CAGGCCGTCGTGACCCAGGAACCCAGCTTTCCGTGTCTCCTGGC GGCACCCTGACCTGACCTGCAGATCTTCTACAGGCGCCGTGACC ACCAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGCAGACACCGGCCAGGC CTTTAGAGGACTGATCGGCGGCACCAACAAGAGGGCACCTGGCG TGCCAGCCAGATTAGCGGCAGCCTGATCGGAGATAAGGCCGCC CTGACAATCACTGGCGCCAGGCTGACGACGAGAGCATCTACTTT TGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTGCGCGGAGGCAC CAAGCTGACAGTGCTG
SEQ ID NO:6	VL-huCD3-L1-T41K CDR1	TGAVTTSNY
	VL-huCD3-L1-T41K CDR2	GTN
SEQ ID NO:7	VL-huCD3-L1-T41K CDR3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO:10	VL-huCD3-L1-T41K	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNLWVFVGGGKLTVL
SEQ ID NO:11	VL-huCD3-L1-T41K	CAGGCCGTCGTGACCCAGGAACCCAGCTTTCCGTGTCTCCTGGC GGCACCCTGACCTGACCTGCAGATCTTCTACAGGCGCCGTGACC ACCAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGCAGAACCCGGCCAGGC CTTTAGAGGACTGATCGGCGGCACCAACAAGAGGGCACCTGGCG TGCCAGCCAGATTAGCGGCAGCCTGATCGGAGATAAGGCCGCC CTGACAATCACTGGCGCCAGGCTGACGACGAGAGCATCTACTTT TGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTGCGCGGAGGCAC

[1030]

		CAAGCTGACCGTCCTA
SEQ ID NO:12	HC_N30A CDR1	GFTFATYA
SEQ ID NO:2	HC_N30A CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_N30A CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:13	HC_N30A	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFATYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:14	HC_N30C CDR1	GFTFCTYA
SEQ ID NO:2	HC_N30C CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_N30C CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:15	HC_N30C	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFCTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:16	HC_N30D CDR1	GFTFDTYA
SEQ ID NO:2	HC_N30D CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_N30D CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:17	HC_N30D	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:18	HC_N30F CDR1	GFTFFTYA
SEQ ID NO:2	HC_N30F CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_N30F CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:19	HC_N30F	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:20	HC_N30G CDR1	GFTFGTYA
SEQ ID NO:2	HC_N30G CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_N30G CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:21	HC_N30G	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:22	HC_N30H CDR1	GFTFHTYA
SEQ ID NO:2	HC_N30H CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_N30H CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:23	HC_N30H	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFHTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:24	HC_N30K CDR1	GFTFKTYA
SEQ ID NO:2	HC_N30K CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_N30K CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:25	HC_N30K	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:26	HC_N30L CDR1	GFTFLTya
SEQ ID NO:2	HC_N30L CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_N30L CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:27	HC_N30L	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLTYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED

[1031]

		AMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:28	HC_N30P CDR1	GFTFPTYA
SEQ ID NO:2	HC_N30P CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_N30P CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:29	HC_N30P	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:30	HC_N30Q CDR1	GFTFQTYA
SEQ ID NO:2	HC_N30Q CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_N30Q CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:31	HC_N30Q	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFQTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:32	HC_N30R CDR1	GFTFRTYA
SEQ ID NO:2	HC_N30R CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_N30R CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:33	HC_N30R	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:34	HC_N30T CDR1	GFTFTTYA
SEQ ID NO:2	HC_N30T CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_N30T CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:35	HC_N30T	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:36	HC_N30V CDR1	GFTFVTYA
SEQ ID NO:2	HC_N30V CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_N30V CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:37	HC_N30V	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:38	HC_N30W CDR1	GFTFWTYA
SEQ ID NO:2	HC_N30W CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_N30W CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:39	HC_N30W	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFWTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:40	HC_T31A CDR1	GFTFNAYA
SEQ ID NO:2	HC_T31A CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_T31A CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:41	HC_T31A	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNAYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:42	HC_T31C CDR1	GFTFNCYA
SEQ ID NO:2	HC_T31C CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_T31C CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:43	HC_T31C	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNCYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED

[1032]

		TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:44	HC_T31D CDR1	GFTFNDYA
SEQ ID NO:2	HC_T31D CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_T31D CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:45	HC_T31D	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNDYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:46	HC_T31E CDR1	GFTFNEYA
SEQ ID NO:2	HC_T31E CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_T31E CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:47	HC_T31E	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNEYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:48	HC_T31F CDR1	GFTFNFYA
SEQ ID NO:2	HC_T31F CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_T31F CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:49	HC_T31F	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNFYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:50	HC_T31H CDR1	GFTFNHYA
SEQ ID NO:2	HC_T31H CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_T31H CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:51	HC_T31H	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNHYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:52	HC_T31L CDR1	GFTFNLYA
SEQ ID NO:2	HC_T31L CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_T31L CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:53	HC_T31L	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNLYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:54	HC_T31M CDR1	GFTFNMYA
SEQ ID NO:2	HC_T31M CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_T31M CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:55	HC_T31M	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNMYAMNWVRQAPGKGL LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTE DTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:56	HC_T31N CDR1	GFTFNMYA
SEQ ID NO:2	HC_T31N CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_T31N CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:57	HC_T31N	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNMYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:58	HC_T31P CDR1	GFTFNPYA
SEQ ID NO:2	HC_T31P CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_T31P CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:59	HC_T31P	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNPYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED

[1033]

		TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:60	HC_T31Q CDR1	GFTFNQYA
SEQ ID NO:2	HC_T31Q CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_T31Q CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:61	HC_T31Q	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNQYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:62	HC_T31W CDR1	GFTFNWYA
SEQ ID NO:2	HC_T31W CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_T31W CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:63	HC_T31W	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNWYAMNWVRQAPGKGL LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTE DTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:64	HC_T31Y CDR1	GFTFNYYA
SEQ ID NO:2	HC_T31Y CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_T31Y CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:65	HC_T31Y	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNYYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:66	HC_Y32A CDR1	GFTFNATA
SEQ ID NO:2	HC_Y32A CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_Y32A CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:67	HC_Y32A	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNATAAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:68	HC_Y32C CDR1	GFTFNTCA
SEQ ID NO:2	HC_Y32C CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_Y32C CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:69	HC_Y32C	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTCAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:70	HC_Y32F CDR1	GFTFNFTA
SEQ ID NO:2	HC_Y32F CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_Y32F CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:71	HC_Y32F	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTFAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:72	HC_Y32G CDR1	GFTFNTGA
SEQ ID NO:2	HC_Y32G CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_Y32G CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:73	HC_Y32G	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTGAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:74	HC_Y32H CDR1	GFTFNTHA
SEQ ID NO:2	HC_Y32H CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_Y32H CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:75	HC_Y32H	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTHAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED

[1034]

		TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:76	HC_Y32I CDR1	GFTFNTIA
SEQ ID NO:2	HC_Y32I CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_Y32I CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:77	HC_Y32I	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTIAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTEDT AMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:78	HC_Y32K CDR1	GFTFNTKA
SEQ ID NO:2	HC_Y32K CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_Y32K CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:79	HC_Y32K	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTKAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:80	HC_Y32L CDR1	GFTFNTLA
SEQ ID NO:2	HC_Y32L CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_Y32L CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:81	HC_Y32L	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTLAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:82	HC_Y32M CDR1	GFTFNTMA
SEQ ID NO:2	HC_Y32M CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_Y32M CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:83	HC_Y32M	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTMAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTE DTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:84	HC_Y32N CDR1	GFTFNTNA
SEQ ID NO:2	HC_Y32N CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_Y32N CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:85	HC_Y32N	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTNAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:86	HC_Y32P CDR1	GFTFNTPA
SEQ ID NO:2	HC_Y32P CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_Y32P CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:87	HC_Y32P	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:88	HC_Y32Q CDR1	GFTFNTQA
SEQ ID NO:2	HC_Y32Q CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_Y32Q CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:89	HC_Y32Q	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTQAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:90	HC_Y32R CDR1	GFTFNTRA
SEQ ID NO:2	HC_Y32R CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_Y32R CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:91	HC_Y32R	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTRAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED

[1035]

		TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:92	HC_Y32S CDR1	GFTFNTSA
SEQ ID NO:2	HC_Y32S CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_Y32S CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:93	HC_Y32S	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTSAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:94	HC_Y32T CDR1	GFTFNTTA
SEQ ID NO:2	HC_Y32T CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_Y32T CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:95	HC_Y32T	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTTAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:96	HC_Y32V CDR1	GFTFNTVA
SEQ ID NO:2	HC_Y32V CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_Y32V CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:97	HC_Y32V	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTVAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:98	HC_Y32W CDR1	GFTFNTWA
SEQ ID NO:2	HC_Y32W CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	HC_Y32W CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:99	HC_Y32W	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTWAMNWVRQAPGKGL LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTE DTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_N57A CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:100	HC_N57A CDR2	IRSKYNAYAT
SEQ ID NO:3	HC_N57A CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:101	HC_N57A	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNAYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_N57C CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:102	HC_N57C CDR2	IRSKYNCYAT
SEQ ID NO:3	HC_N57C CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:103	HC_N57C	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNCYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_N57D CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:104	HC_N57D CDR2	IRSKYNDYAT
SEQ ID NO:3	HC_N57D CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:105	HC_N57D	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNDYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_N57E CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:106	HC_N57E CDR2	IRSKYNEYAT
SEQ ID NO:3	HC_N57E CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:107	HC_N57E	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNEYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED

[1036]

		TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_N57F CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:108	HC_N57F CDR2	IRSKYNFYAT
SEQ ID NO:3	HC_N57F CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:109	HC_N57F	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNFYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_N57G CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:110	HC_N57G CDR2	IRSKYNGYAT
SEQ ID NO:3	HC_N57G CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:111	HC_N57G	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNGYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_N57I CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:112	HC_N57I CDR2	IRSKYNIYAT
SEQ ID NO:3	HC_N57I CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:113	HC_N57I	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNIYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_N57K CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:114	HC_N57K CDR2	IRSKYNKYAT
SEQ ID NO:3	HC_N57K CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:115	HC_N57K	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNKYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_N57L CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:116	HC_N57L CDR2	IRSKYNLYAT
SEQ ID NO:3	HC_N57L CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:117	HC_N57L	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNLYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_N57M CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:118	HC_N57M CDR2	IRSKYNMYAT
SEQ ID NO:3	HC_N57M CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:119	HC_N57M	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNMYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_N57P CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:120	HC_N57P CDR2	IRSKYNPYAT
SEQ ID NO:3	HC_N57P CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:121	HC_N57P	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNPYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_N57Q CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:122	HC_N57Q CDR2	IRSKYNQYAT
SEQ ID NO:3	HC_N57Q CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:123	HC_N57Q	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNQYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED

[1037]

		TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_N57R CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:124	HC_N57R CDR2	IRSKYNRYAT
SEQ ID NO:3	HC_N57R CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:125	HC_N57R	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNRYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_N57T CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:126	HC_N57T CDR2	IRSKYNTYAT
SEQ ID NO:3	HC_N57T CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:127	HC_N57T	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNTYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_N57V CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:128	HC_N57V CDR2	IRSKYNYAT
SEQ ID NO:3	HC_N57V CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:129	HC_N57V	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_N57W CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:130	HC_N57W CDR2	IRSKYNWYAT
SEQ ID NO:3	HC_N57W CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:131	HC_N57W	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNWYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTE DTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_N57Y CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:132	HC_N57Y CDR2	IRSKYNYAT
SEQ ID NO:3	HC_N57Y CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:133	HC_N57Y	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59C CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:134	HC_A59C CDR2	IRSKYNNYCT
SEQ ID NO:3	HC_A59C CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:135	HC_A59C	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNCTYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59D CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:136	HC_A59D CDR2	IRSKYNNYDT
SEQ ID NO:3	HC_A59D CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:137	HC_A59D	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNDTYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59E CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:138	HC_A59E CDR2	IRSKYNNYET
SEQ ID NO:3	HC_A59E CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:139	HC_A59E	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYETYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED

[1038]

		TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59F CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:140	HC_A59F CDR2	IRSKYNNYFT
SEQ ID NO:3	HC_A59F CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:141	HC_A59F	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYFTYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59G CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:142	HC_A59G CDR2	IRSKYNNYGT
SEQ ID NO:3	HC_A59G CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:143	HC_A59G	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYGTYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59H CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:144	HC_A59H CDR2	IRSKYNNYHT
SEQ ID NO:3	HC_A59H CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:145	HC_A59H	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYHTYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59I CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:146	HC_A59I CDR2	IRSKYNNYIT
SEQ ID NO:3	HC_A59I CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:147	HC_A59I	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYITYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59K CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:148	HC_A59K CDR2	IRSKYNNYKT
SEQ ID NO:3	HC_A59K CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:149	HC_A59K	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYKTYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59L CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:150	HC_A59L CDR2	IRSKYNNYLT
SEQ ID NO:3	HC_A59L CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:151	HC_A59L	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNLYTYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59M CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:152	HC_A59M CDR2	IRSKYNNYMT
SEQ ID NO:3	HC_A59M CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:153	HC_A59M	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNMYTYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTE DTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59N CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:154	HC_A59N CDR2	IRSKYNNYNT
SEQ ID NO:3	HC_A59N CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:155	HC_A59N	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYNTYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED

[1039]

		TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59P CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:156	HC_A59P CDR2	IRSKYNNYPT
SEQ ID NO:3	HC_A59P CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:157	HC_A59P	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYPTYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59Q CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:158	HC_A59Q CDR2	IRSKYNNYQT
SEQ ID NO:3	HC_A59Q CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:159	HC_A59Q	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYQTYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59R CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:160	HC_A59R CDR2	IRSKYNNYRT
SEQ ID NO:3	HC_A59R CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:161	HC_A59R	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYRTYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59S CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:162	HC_A59S CDR2	IRSKYNNYST
SEQ ID NO:3	HC_A59S CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:163	HC_A59S	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYSTYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59V CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:164	HC_A59V CDR2	IRSKYNNYVT
SEQ ID NO:3	HC_A59V CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:165	HC_A59V	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYVTTYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59W CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:166	HC_A59W CDR2	IRSKYNNYWT
SEQ ID NO:3	HC_A59W CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:167	HC_A59W	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYWTYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTE DTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_A59Y CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:168	HC_A59Y CDR2	IRSKYNNYYT
SEQ ID NO:3	HC_A59Y CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:169	HC_A59Y	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYTYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_H101A CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_H101A CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:170	HC_H101A CDR3	VRAGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:171	HC_H101A	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED

[1040]

		TAMYYCVRAGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_H101C CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_H101C CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:172	HC_H101C CDR3	VRCGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:173	HC_H101C	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRCGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_H101F CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_H101F CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:174	HC_H101F CDR3	VRFGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:175	HC_H101F	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRFGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_H101G CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_H101G CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:176	HC_H101G CDR3	VRGGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:177	HC_H101G	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRGGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_H101I CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_H101I CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:178	HC_H101I CDR3	VRIGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:179	HC_H101I	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRIGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_H101K CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_H101K CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:180	HC_H101K CDR3	VRKGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:181	HC_H101K	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRKGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_H101L CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_H101L CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:182	HC_H101L CDR3	VRLGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:183	HC_H101L	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRLGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_H101N CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_H101N CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:184	HC_H101N CDR3	VRNGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:185	HC_H101N	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRNGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_H101P CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_H101P CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:186	HC_H101P CDR3	VRPGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:187	HC_H101P	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED

[1041]

		TAMYYCVRPGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_H101Q CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_H101Q CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:188	HC_H101Q CDR3	VRQGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:189	HC_H101Q	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRQGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_H101R CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_H101R CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:190	HC_H101R CDR3	VRRGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:191	HC_H101R	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_H101S CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_H101S CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:192	HC_H101S CDR3	VRSGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:193	HC_H101S	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRSGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_H101T CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_H101T CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:194	HC_H101T CDR3	VRTGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:195	HC_H101T	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRTGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_H101V CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_H101V CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:196	HC_H101V CDR3	VRVGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:197	HC_H101V	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRVGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_H101W CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_H101W CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:198	HC_H101W CDR3	VRWGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:199	HC_H101W	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRWGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_H101Y CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_H101Y CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:200	HC_H101Y CDR3	VRYGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:201	HC_H101Y	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRYGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_G105A CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_G105A CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:202	HC_G105A CDR3	VRHGNFANSYVSWFAY
SEQ ID NO:203	HC_G105A	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED

[1042]

		TAMYYCVRHGNFANSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_G105C CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_G105C CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:204	HC_G105C CDR3	VRHGNFCNSYVSWFAY
SEQ ID NO:205	HC_G105C	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFANSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_G105E CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_G105E CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:206	HC_G105E CDR3	VRHGNFENSYVSWFAY
SEQ ID NO:207	HC_G105E	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFENSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_G105F CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_G105F CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:208	HC_G105F CDR3	VRHGNFFNSYVSWFAY
SEQ ID NO:209	HC_G105F	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFFNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_G105H CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_G105H CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:210	HC_G105H CDR3	VRHGNFHNSYVSWFAY
SEQ ID NO:211	HC_G105H	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFHNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_G105I CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_G105I CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:212	HC_G105I CDR3	VRHGNFINSYVSWFAY
SEQ ID NO:213	HC_G105I	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFINSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_G105L CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_G105L CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:214	HC_G105L CDR3	VRHGNFLNSYVSWFAY
SEQ ID NO:215	HC_G105L	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFLNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_G105M CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_G105M CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:216	HC_G105M CDR3	VRHGNFMNSYVSWFAY
SEQ ID NO:217	HC_G105M	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFMNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_G105N CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_G105N CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:218	HC_G105N CDR3	VRHGNFNNSYVSWFAY
SEQ ID NO:219	HC_G105N	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED

[1043]

		TAMYYCVRHGNFNNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_G105P CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_G105P CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:220	HC_G105P CDR3	VRHGNFPNSYVSWFAY
SEQ ID NO:221	HC_G105P	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFNNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_G105Q CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_G105Q CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:222	HC_G105Q CDR3	VRHGNFQNSYVSWFAY
SEQ ID NO:223	HC_G105Q	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFQNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_G105R CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_G105R CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:224	HC_G105R CDR3	VRHGNFRNSYVSWFAY
SEQ ID NO:225	HC_G105R	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFRNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_G105S CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_G105S CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:226	HC_G105S CDR3	VRHGNFSNSYVSWFAY
SEQ ID NO:227	HC_G105S	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFSNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_G105T CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_G105T CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:228	HC_G105T CDR3	VRHGNFTNSYVSWFAY
SEQ ID NO:229	HC_G105T	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFTNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_G105V CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_G105V CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:230	HC_G105V CDR3	VRHGNFVNSYVSWFAY
SEQ ID NO:231	HC_G105V	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFVNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_G105W CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_G105W CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:232	HC_G105W CDR3	VRHGNFWNSYVSWFAY
SEQ ID NO:233	HC_G105W	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFWNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_G105Y CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_G105Y CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:234	HC_G105Y CDR3	VRHGNFYNSYVSWFAY
SEQ ID NO:235	HC_G105Y	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED

[1044]

		TAMYYCVRHGNFNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_S110A CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_S110A CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:236	HC_S110A CDR3	VRHGNFGNSYVAWFAY
SEQ ID NO:237	HC_S110A	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFNGNSYVAWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_S110C CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_S110C CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:238	HC_S110C CDR3	VRHGNFGNSYVCWFAY
SEQ ID NO:239	HC_S110C	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFNGNSYVCWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_S110E CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_S110E CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:240	HC_S110E CDR3	VRHGNFGNSYVEWFAY
SEQ ID NO:241	HC_S110E	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFNGNSYVEWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_S110F CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_S110F CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:242	HC_S110F CDR3	VRHGNFGNSYVFWFAY
SEQ ID NO:243	HC_S110F	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFNGNSYVFWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_S110G CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_S110G CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:244	HC_S110G CDR3	VRHGNFGNSYVGWFAY
SEQ ID NO:245	HC_S110G	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFNGNSYVGWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_S110H CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_S110H CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:246	HC_S110H CDR3	VRHGNFGNSYVHWFAY
SEQ ID NO:247	HC_S110H	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFNGNSYVHWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_S110K CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_S110K CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:248	HC_S110K CDR3	VRHGNFGNSYVKWFAY
SEQ ID NO:249	HC_S110K	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFNGNSYVKWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_S110L CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_S110L CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:250	HC_S110L CDR3	VRHGNFGNSYVLWFAY
SEQ ID NO:251	HC_S110L	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED

[1045]

		TAMYYCVRHGNFGNSYVLWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_S110N CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_S110N CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:252	HC_S110N CDR3	VRHGNFGNSYVNWFAFAY
SEQ ID NO:253	HC_S110N	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVNWFAFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_S110P CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_S110P CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:254	HC_S110P CDR3	VRHGNFGNSYVPWFAY
SEQ ID NO:255	HC_S110P	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVPWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_S110Q CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_S110Q CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:256	HC_S110Q CDR3	VRHGNFGNSYVQWFAY
SEQ ID NO:257	HC_S110Q	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVQWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_S110R CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_S110R CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:258	HC_S110R CDR3	VRHGNFGNSYVRWFAY
SEQ ID NO:259	HC_S110R	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVRWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_S110T CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_S110T CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:260	HC_S110T CDR3	VRHGNFGNSYVTWFAY
SEQ ID NO:261	HC_S110T	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVTWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_S110W CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_S110W CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:262	HC_S110W CDR3	VRHGNFGNSYVWWFAFAY
SEQ ID NO:263	HC_S110W	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVWWFAFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_S110Y CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_S110Y CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:264	HC_S110Y CDR3	VRHGNFGNSYVYWFAY
SEQ ID NO:265	HC_S110Y	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVYWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114A CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114A CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:266	HC_Y114A CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAA
SEQ ID NO:267	HC_Y114A	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED

[1046]

		TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAAWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114C CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114C CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:268	HC_Y114C CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAC
SEQ ID NO:269	HC_Y114C	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFACWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114E CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114E CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:270	HC_Y114E CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAE
SEQ ID NO:271	HC_Y114E	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAEWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114F CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114F CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:272	HC_Y114F CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAF
SEQ ID NO:273	HC_Y114F	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAFWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114G CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114G CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:274	HC_Y114G CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAG
SEQ ID NO:275	HC_Y114G	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAGWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114H CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114H CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:276	HC_Y114H CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAH
SEQ ID NO:277	HC_Y114H	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114I CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114I CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:278	HC_Y114I CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAI
SEQ ID NO:279	HC_Y114I	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAIWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114K CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114K CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:280	HC_Y114K CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAK
SEQ ID NO:281	HC_Y114K	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAKWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114L CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114L CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:282	HC_Y114L CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAL
SEQ ID NO:283	HC_Y114L	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED

[1047]

		TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFALWGQGLTVVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114M CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114M CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:284	HC_Y114M CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAM
SEQ ID NO:285	HC_Y114M	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAMWGQGLTVVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114N CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114N CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:286	HC_Y114N CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAN
SEQ ID NO:287	HC_Y114N	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFANWGQGLTVVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114P CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114P CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:288	HC_Y114P CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAP
SEQ ID NO:289	HC_Y114P	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAPWGQGLTVVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114Q CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114Q CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:290	HC_Y114Q CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAQ
SEQ ID NO:291	HC_Y114Q	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAQWGQGLTVVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114R CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114R CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:292	HC_Y114R CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAR
SEQ ID NO:293	HC_Y114R	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFARWGQGLTVVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114S CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114S CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:294	HC_Y114S CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAS
SEQ ID NO:295	HC_Y114S	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFASWGQGLTVVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114T CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114T CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:296	HC_Y114T CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAT
SEQ ID NO:297	HC_Y114T	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFATWGQGLTVVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114V CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114V CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:298	HC_Y114V CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAV
SEQ ID NO:299	HC_Y114V	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTED

[1048]

		TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAVWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:1	HC_Y114W CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	HC_Y114W CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:300	HC_Y114W CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAW
SEQ ID NO:301	HC_Y114W	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWWARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAVWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:302	LC_T31A CDR1	TGAVTASNY
	LC_T31A CDR2	GTN
SEQ ID NO:7	LC_T31A CDR3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO:303	LC_T31A	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTASNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:304	LC_T31D CDR1	TGAVTDSNY
	LC_T31D CDR2	GTN
SEQ ID NO:7	LC_T31D CDR3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO:305	LC_T31D	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTDSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:306	LC_T31E CDR1	TGAVTESNY
	LC_T31E CDR2	GTN
SEQ ID NO:7	LC_T31E CDR3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO:307	LC_T31E	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTESNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:308	LC_T31F CDR1	TGAVTFSNY
	LC_T31F CDR2	GTN
SEQ ID NO:7	LC_T31F CDR3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO:309	LC_T31F	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTFSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:310	LC_T31G CDR1	TGAVTGSNY
	LC_T31G CDR2	GTN
SEQ ID NO:7	LC_T31G CDR3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO:311	LC_T31G	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTGSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:312	LC_T31H CDR1	TGAVTHSNY
	LC_T31H CDR2	GTN
SEQ ID NO:7	LC_T31H CDR3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO:313	LC_T31H	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTHSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNLWVFGGGTKLTVL
	LC_T31I CDR2	GTN
SEQ ID NO:314	LC_T31K CDR1	TGAVTKSNY
	LC_T31K CDR2	GTN
SEQ ID NO:7	LC_T31K CDR3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO:315	LC_T31K	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTKSNYANWVQKPGQA

[1049]

		FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:316	LC_T31L CDR1	TGAVTLSNY
	LC_T31L CDR2	GTN
SEQ ID NO:7	LC_T31L CDR3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO:317	LC_T31L	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTLSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:318	LC_T31M CDR1	TGAVTMSNY
	LC_T31M CDR2	GTN
SEQ ID NO:7	LC_T31M CDR3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO:319	LC_T31M	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTMSNYANWVQQKPGQ AFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAL WYSNLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:320	LC_T31N CDR1	TGAVTMSNY
	LC_T31N CDR2	GTN
SEQ ID NO:7	LC_T31N CDR3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO:321	LC_T31N	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTNSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:322	LC_T31P CDR1	TGAVTPSNY
	LC_T31P CDR2	GTN
SEQ ID NO:7	LC_T31P CDR3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO:323	LC_T31P	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTPSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:324	LC_T31Q CDR1	TGAVTQSNY
	LC_T31Q CDR2	GTN
SEQ ID NO:7	LC_T31Q CDR3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO:325	LC_T31Q	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTQSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:326	LC_T31R CDR1	TGAVTRSNY
	LC_T31R CDR2	GTN
SEQ ID NO:7	LC_T31R CDR3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO:327	LC_T31R	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTRSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNLWVFGGGTKLTVL
	LC_T31S CDR2	GTN
SEQ ID NO:328	LC_T31V CDR1	TGAVTVSNY
	LC_T31V CDR2	GTN
SEQ ID NO:7	LC_T31V CDR3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO:329	LC_T31V	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTVSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:330	LC_T31Y CDR1	TGAVTYSNY
	LC_T31Y CDR2	GTN
SEQ ID NO:7	LC_T31Y CDR3	ALWYSNLWV

[1050]

SEQ ID NO:331	LC_T31Y	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTYSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNLWVFVGGGKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L92A CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L92A CDR2	GTN
SEQ ID NO:332	LC_L92A CDR3	AAWYSNLWV
SEQ ID NO:333	LC_L92A	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAA WYSNLWVFVGGGKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L92C CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L92C CDR2	GTN
SEQ ID NO:334	LC_L92C CDR3	ACWYSNLWV
SEQ ID NO:335	LC_L92C	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAC WYSNLWVFVGGGKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L92D CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L92D CDR2	GTN
SEQ ID NO:336	LC_L92D CDR3	ADWYSNLWV
SEQ ID NO:337	LC_L92D	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAD WYSNLWVFVGGGKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L92E CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L92E CDR2	GTN
SEQ ID NO:338	LC_L92E CDR3	AEWYSNLWV
SEQ ID NO:339	LC_L92E	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAEW YSNLWVFVGGGKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L92F CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L92F CDR2	GTN
SEQ ID NO:340	LC_L92F CDR3	AFWYSNLWV
SEQ ID NO:341	LC_L92F	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAFW YSNLWVFVGGGKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L92G CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L92G CDR2	GTN
SEQ ID NO:342	LC_L92G CDR3	AGWYSNLWV
SEQ ID NO:343	LC_L92G	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAG WYSNLWVFVGGGKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L92I CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L92I CDR2	GTN
SEQ ID NO:344	LC_L92I CDR3	AIWYSNLWV
SEQ ID NO:345	LC_L92I	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAIW YSNLWVFVGGGKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L92K CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L92K CDR2	GTN
SEQ ID NO:346	LC_L92K CDR3	AKWYSNLWV

[1051]

SEQ ID NO:347	LC_L92K	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAK WYSLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L92M CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L92M CDR2	GTN
SEQ ID NO:348	LC_L92M CDR3	AMWYSLWV
SEQ ID NO:349	LC_L92M	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAM WYSLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L92N CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L92N CDR2	GTN
SEQ ID NO:350	LC_L92N CDR3	ANWYSLWV
SEQ ID NO:351	LC_L92N	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAN WYSLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L92P CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L92P CDR2	GTN
SEQ ID NO:352	LC_L92P CDR3	APWYSLWV
SEQ ID NO:353	LC_L92P	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAP WYSLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L92R CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L92R CDR2	GTN
SEQ ID NO:354	LC_L92R CDR3	ARWYSLWV
SEQ ID NO:355	LC_L92R	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAR WYSLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L92S CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L92S CDR2	GTN
SEQ ID NO:356	LC_L92S CDR3	ASWYSLWV
SEQ ID NO:357	LC_L92S	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCASW YSLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L92T CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L92T CDR2	GTN
SEQ ID NO:358	LC_L92T CDR3	ATWYSLWV
SEQ ID NO:359	LC_L92T	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCATW YSLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L92V CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L92V CDR2	GTN
SEQ ID NO:360	LC_L92V CDR3	AVWYSLWV
SEQ ID NO:361	LC_L92V	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAV WYSLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L92W CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L92W CDR2	GTN
SEQ ID NO:362	LC_L92W CDR3	AWWYSLWV

[1052]

SEQ ID NO:363	LC_L92W	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAW WYNSLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L92Y CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L92Y CDR2	GTN
SEQ ID NO:364	LC_L92Y CDR3	AYWYSNLWV
SEQ ID NO:365	LC_L92Y	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAW YNSLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L97D CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L97D CDR2	GTN
SEQ ID NO:366	LC_L97D CDR3	ALWYSNDWV
SEQ ID NO:367	LC_L97D	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAW YSNDWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L97E CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L97E CDR2	GTN
SEQ ID NO:368	LC_L97E CDR3	ALWYSNEWV
SEQ ID NO:369	LC_L97E	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAW YSNEWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L97F CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L97F CDR2	GTN
SEQ ID NO:370	LC_L97F CDR3	ALWYSNFWV
SEQ ID NO:371	LC_L97F	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAW YSNFWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L97G CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L97G CDR2	GTN
SEQ ID NO:372	LC_L97G CDR3	ALWYSNGWV
SEQ ID NO:373	LC_L97G	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAW YSNGWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L97H CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L97H CDR2	GTN
SEQ ID NO:374	LC_L97H CDR3	ALWYSNHVV
SEQ ID NO:375	LC_L97H	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAW YSNHVVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L97K CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L97K CDR2	GTN
SEQ ID NO:376	LC_L97K CDR3	ALWYSNKWV
SEQ ID NO:377	LC_L97K	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAW YSNKWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L97M CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L97M CDR2	GTN
SEQ ID NO:378	LC_L97M CDR3	ALWYSNMWV

[1053]

SEQ ID NO:379	LC_L97M	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNMWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L97N CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L97N CDR2	GTN
SEQ ID NO:380	LC_L97N CDR3	ALWYSNNWV
SEQ ID NO:381	LC_L97N	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNNWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L97P CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L97P CDR2	GTN
SEQ ID NO:382	LC_L97P CDR3	ALWYSNPWV
SEQ ID NO:383	LC_L97P	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNPWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L97Q CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L97Q CDR2	GTN
SEQ ID NO:384	LC_L97Q CDR3	ALWYSNQWV
SEQ ID NO:385	LC_L97Q	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNQWVFGGGTKLTVL
	LC_L97R CDR2	GTN
SEQ ID NO:6	LC_L97S CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L97S CDR2	GTN
SEQ ID NO:386	LC_L97S CDR3	ALWYSNSWV
SEQ ID NO:387	LC_L97S	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNSWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L97T CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L97T CDR2	GTN
SEQ ID NO:388	LC_L97T CDR3	ALWYSNTWV
SEQ ID NO:389	LC_L97T	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNTWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L97V CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L97V CDR2	GTN
SEQ ID NO:390	LC_L97V CDR3	ALWYSNVWV
SEQ ID NO:391	LC_L97V	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNVWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L97W CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L97W CDR2	GTN
SEQ ID NO:392	LC_L97W CDR3	ALWYSNWWV
SEQ ID NO:393	LC_L97W	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALW YSNWWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:6	LC_L97Y CDR1	TGAVTTSNY
	LC_L97Y CDR2	GTN

[1054]

SEQ ID NO:394	LC_L97Y CDR3	ALWYSNYWV
SEQ ID NO:395	LC_L97Y	QAVVTQEPFSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCAW YSNYWVFVGGGKLTVL
SEQ ID NO:396	성숙 huTRA	KTTQPNMESNEEPPVHPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIH GLTSNVNNRMAISLAIEDRSSTLILHRATLRDAAVYYCILPLAGGTS YGKLTFGQGTILTVPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQ TNVSQSKSDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANA FNNSIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS
SEQ ID NO:397	성숙 huTRB	GVSQSPRYKVAKRQGDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQGPEFLTY FQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTOQEDSAVYLCASSL GQAYEQYFGPGTRTLVTEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLS SRLRVSATFWQNPNRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQVS AEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLM AMVKRKDF
SEQ ID NO:398	성숙 huCD3δ	FKIPIEELDRVFNCSITWVEGTVGTLSDITRLDLGKRILDPRIY RCNGTDIYKDESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLA LGVFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLG GNWARNK
SEQ ID NO:399	성숙 huCD3ε	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCQYPGSEILWQHNDKNIGG DEDDKNIGSDEHLSLKEFSELEQSGYVVCYPRGSKPEDANFYLYLRA RVCENCMEMDVMVSATIVIVDICITGGLLLVYYWSKNRKAAPVT RGAGAGGRQGRGQNKERPPVPNPDIPIRGQQRDLYSGLNQRRRI
SEQ ID NO:400	성숙 huCD3γ	QSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAAKNITWFKDGKMIGFLTE KKKWNLGSNAKDPGRMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNA ATISGFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDGVQRASDKQTLLPNDQLY QPLKDREDDQYSHLQGNQLRRN
SEQ ID NO:401	성숙 huCD3ζ	QSFGLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKFSRSADAPAYQQGQNG LYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
SEQ ID NO:402	성숙 CD3ε27-GSKa	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTGSGSGSGSGSGSGSEIVL TQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYLAWYQQKPGQAPRLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFLTITISLEPEDFAVYQCQQRSNWPITFGQ GTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSPVTKSFNRGE
SEQ ID NO:403	성숙 시노 CD3ε (엡실론)	QDGNEEMGSITQTPYQVSISGTTVILTCQHLGSEAQWQHNGKNK EDSGDRLFLPEFSEMEQSGYVVCYPRGSNPEDASHHLYLKARVCENC MEMDVMVAVATIVIVDICITLGLLLVYYWSKNRKAAPVTRGAGA GGRQGRGQNKERPPVPNPDIPIRGQQRDLYSGLNQRRRI
SEQ ID NO:404	성숙 래시즈 CD3ε (엡실론)	QDGNEEMGSITQTPYHVSISGTTVILTCQHLGSEVQWQHNGKNKE DSGDRLFLPEFSEMEQSGYVVCYPRGSNPEDASHHLYLKARVCENC MEMDVMVAVATIVIVDICITLGLLLVYYWSKNRKAAPVTRGAGA GGRQGRGQNKERPPVPNPDIPIRGQQRDLYSGLNQRRRI
SEQ ID NO:405	모 류린 VH	EVKLLSEGGGLVQPKGSLKLSAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNL

[1055]

		KTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVS WFAIWGQGLTVLSA
SEQ ID NO:406	모 류린 VL	QAVVTQESALTTSPGETVTLTC RSSTGAVTTSNYANWVQEKPDH LFTGLIGGTNKRAPGVPARFSG SLIGDKAALTITGAQTEDEAIY FCALWYSNLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:407	IgG1m(f) 중쇄 불변 영역	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVAVVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VVSVLTVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
SEQ ID NO:408	인간 IgLC2/IgLC3 불변 도메인	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO:409	IgG1m(f) 중쇄 불변 영역, FEA 돌연변이 포함	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVAVVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
SEQ ID NO:410	프라이머 CMV P f (MAR5)	GCTTCGCGATGTACGGGCCAGATATAC
SEQ ID NO:411	TK pA r(MAR1)	GGATACCCCTAGAGCCCCAGCTGCGCAGATCTGCTATG GC

[1056]

CDR 영역은 IMGT 정의에 따라 주석이 달린다.

[1057]

실시예

[1058]

실시예 1 - 인간화 CD3 항체 및 비-활성화 항체 변이체의 생성

[1059]

CD3 항체의 인간화

[1060]

류린 CD3 항체 (US 8,236,308, IgG1-CD3으로서 본원에 기재됨)의 인간화는 배선 인간화 (CDR-그래프팅) 기술 (EP 0 629 240)의 개선된 버전을 사용하여 안티토프(Antitope) (영국 캠브리지)에 의해 수행되었다. 이러한 기술을 사용하여, 1개의 상이한 VH 채 (서열식별번호: 4) 및 2개의 상이한 VL 채 (서열식별번호: 8, 10)를 설계하였다. 이들 1개의 VH를 2개의 VL 채와 조합하여, 2개의 상이한 항체를 생성하였다. 인간화 변이체는 본원에서 huCD3으로서 기재된다. 따라서, 본 발명에 따른 VH 및 VL을 포함하는 인간화 변이체는, 예를 들어, IgG1-huCD3-H1L1로서 기재되고, 이는 상기 특이적 변이체가 IgG1 이소형을 갖고, 인간화 CD3이고, 서열식별번호: 4에 따라 규정된 "H1"로 불리는 VH 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 8에 따라 규정된 "L1"로 불리는 VL 아미노산 서열을 포함한다는 것을 의미한다. 따라서, H1은 가변 중쇄 영역 VH1을 지칭하고, L1은 가변 경쇄 영역 VL1을 지칭하는 등이다.

[1062]

특히, 변이체 IgG1-huCD3-H1L1 (서열식별번호: 4에 제시된 VH1 서열 및 서열식별번호: 8에 제시된 VL1 서열을 포함하는 인간화 CD3), IgG1-huCD3-L1-T41K (서열식별번호: 4에 제시된 VH1 서열 및 서열식별번호: 10에 제시된 VL 서열을 포함하는 인간화 CD3).

[1063]

b12 항체

[1064]

일부 예에서, HIV-1 gp120 특이적 항체인 항체 b12 (Barbas, CF. J Mol Biol. 1993 Apr 5;230(3):812-23)를 음성 대조군으로서 사용하였고, "IgG1-b12"로 부른다.

[1065]

발현

[1066]

항체를, 하기 기재된 비-활성화 돌연변이를 갖거나 갖지 않고 하기 기재된 방법에 의해 이중특이적 항체의 생성을 가능하게 하는 CH3 도메인 내의 돌연변이를 갖는 IgG1, κ 또는 IgG1, λ 로서 발현시켰다. 항체의 중쇄 및 경쇄 둘 다를 코딩하는 플라스미드 DNA 혼합물로, 본질적으로 제조업체에 의해 기재된 바와 같이 293팩틴 (인비트로젠, 미국)을 사용하여, 프리스타일 HEK293F 세포 (인비트로젠, 미국)를 일시적으로 형질감염시켰다.

[1067]

항체의 정제

[1068]

배양물 상청액을 0.2 μ m 전량 필터 상에서 여과하고, 5 mL 막셀렉트 슈어 칼럼 (지이 헬스케어(GE

HealthCare)) 상에 로딩하고, 0.1 M 시트르산나트륨-NaOH, pH 3으로 용리시켰다. 용리액을 2M 트리스-HCl, pH 9로 즉시 중화시키고, 12.6 mM NaH₂PO₄, 140 mM NaCl, pH 7.4 (비.브라운 (B.Braun))로 밤새 투석하였다. 대안적으로, 정제 후에, 용리액을 HiPrep 탈염 칼럼 상에 로딩하고, 항체를 12.6 mM NaH₂PO₄, 140 mM NaCl, pH 7.4 (비.브라운) 완충제로 교환하였다. 투석 또는 완충제의 교환 후에, 샘플을 0.2 µm 전량 필터 상에서 멸균 여과하였다. 순도는 SDS-PAGE에 의해 결정하고, 농도는 280 nm에서 흡광도에 의해 측정하였다. 정제된 항체를 2-8℃에서 저장하였다.

[1069] 실시예 2: 돌연변이체 라이브러리의 생성

[1070] 점 돌연변이는 퀵 체인지 돌연변이유발 키트 (스트라타진, 제조업체의 지침에 따름) 및 주형으로서 HC (p33HGTE-huCD3-H1) 및 LC (p33L-huCD3-L1-T41K) 발현 플라스미드를 사용하여 수행된 무작위 돌연변이유발에 의해 생성하였다. HC 플라스미드는 W02011110642에 기재된 바와 같은 1가 유니바디-TE 포맷을 코딩한다. 선택된 위치에서 NNS 코돈을 함유하는 프라이머를 사용함으로써 (N=G, A, T 또는 C 및 S = G 또는 C) 각각의 선택된 위치를 무작위화하였다. 제조업체의 지침에 따라 돌연변이체 라이브러리로 원샷 DH5알파(OneShot DH5alpha) (인비트로젠)를 형질전환시켰다.

[1071] 콜로니 픽킹 및 LEE PCR

[1072] 각각의 돌연변이된 위치에 대해 96개의 클론을 50 µL LEE (선택 발현 요소) PCR 완충제 (5 µL 10x 아큐프라이머 PCR 완충제 1, 44.6 µL 물 (비.브라운), 0.1 µL CMV P f (MAR5) 및 0.1 µL Tk pA r (MAR1) 프라이머 (100 µM 스톱), 0.2 µL 아큐프라이머 Taq (인비트로젠)) 내로 개별적으로 픽킹하여 발현 플라스미드로부터 발현 카세트 (프로모터에서 폴리 A에 이름)를 증폭시켰다. 혼합물을 2' 94℃, [30" 94℃, 30" 55℃, 5' 68℃]35x, 10' 72℃에서 인큐베이션하여 LEE PCR을 수행하고, 추가 사용 시까지 4℃에서 저장하였다.

[1073] 96개의 콜로니의 각각의 라이브러리 (12)를 생어 서열분석 (베크만 쿨터 게노믹스(Beckman Coulter Genomics), 영국)를 사용하여 서열분석하였다.

[1074] 표 2: LEE PCR을 위한 프라이머 서열

프라이머 명칭	프라이머 서열
CMV P f (MAR5)	GCTTCGCGATGTACGGGCCAGATATAC
TK pA r(MAR1)	GGATACCCCCTAGAGCCCCAGCTGCGCAGATCTGCTATGGC

[1075]

[1076] 실시예 3: 돌연변이체 라이브러리의 발현 및 IgG 정량화

[1077] 각각 돌연변이체 (총 12x96) 중 1.11 µL HC 및 1.11 µL LC LEE PCR 생성물을 2.78 µL 물에 희석시켰다. 5 µL DNA 희석물을 사용하여 96 웰 플레이트 내의 단일 웰을 형질감염시켰다.

[1078] 웰당 0.4 µL 에피펙타민(ExpiFectamine)TM 293 (인비트로젠, 미국) 및 4.6 µL Opti-MEM (길코, 미국)을 혼합하고, 실온에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 다음으로, 펙틴(Fectin)/Opti-MEM 혼합물을 5 µL DNA 희석물에 첨가하고, 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 마지막으로, 8.3 µL의 펙틴/Opti-MEM/DNA 혼합물을 117.5 µL Expi293FTM 세포에 첨가하였다. 모든 절차 동안, Expi293FTM 세포가 담긴 플레이트를 진탕시켜 세포가 현탁액으로 유지되게 하였다. 형질감염 후, 세포를 37℃/8% CO₂에서 5일 동안 인큐베이션하였다.

[1079] 형질감염 5일 후, 상청액을 수거하였다. 상청액 중 항체 농도는 옥텟 레드(Octet RED) (포르테바이오 (ForteBio), 미국)를 사용하여 생물층 간섭측정법에 의해 측정하였다.

[1080] 실시예 4: CD3/TCR-LC13 스크리닝 라이브러리의 생성

[1081] 프리스타일 293-F 세포 (인비트로젠, 미국)를 TCR의 인간 알파 및 베타 쇄 (각각 서열식별번호: 396 및 서열식별번호: 397), 인간 CD3 δ (서열식별번호: 398), 인간 CD3 ε (서열식별번호: 399), 인간 CD3 γ (서열식별번호: 400) 및 인간 CD3 ζ (서열식별번호: 401)를 코딩하는 발현 구축물로 공동-형질감염시켰다. 신호 펩티드 서열은 이들 서열에서 배제시켰다. 형질감염은 제조업체의 지침 (인비트로젠, 미국)에 따라 수행하였다. 형질감염 1일 후, 세포를 추가 사용 시까지 동결시켰다.

[1082] 실시예 5: 친화도 돌연변이체의 스크리닝

[1083] 동질 검정 (용량 반응)

- [1084] 서열 데이터에 기초하여, 서열 트레이스가 다중 돌연변이의 부재를 나타내는 높은 PHRED 스코어를 보이는 돌연변이체를 선택하였다. 돌연변이당, 다중 중복 클론을 이용가능한 경우에 선택하였다.
- [1085] 세포 배양물 상청액 중 재조합적으로 생산된 유니타디 분자의 결합은, 형광측정 마이크로 부피 검정 기술(FMAT; 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems), 미국 캘리포니아주 포스터 시티)을 사용하는 동종 항원 특이적 결합 검정에 의해 결정하였다. 검정에서 시험 설계 샘플을 CD3/TCR-LC13 (인간 CD3 및 인간 T 세포 수용체 (TCR)를 일시적으로 발현하는 프리스타일 293-F 세포; 상기 기재된 바와 같이 생산됨) 및 프리스타일 293-F 야생형 세포 (인간 TCR을 발현하지 않는 음성 대조군)에 대한 항체 또는 1가 항체 분자의 결합에 대해 용량 반응으로 분석하였다. 용량 반응 결합 전 샘플 정규화를 위한 IgG 수준은 옥텟 기기 (포르테바이오, 미국 멘로 파크)를 사용하여 측정하였다.
- [1086] 샘플의 일련의 희석물을 세포에 첨가하여 CD3에 결합하게 하였다. 후속해서, 1가 항체 분자의 결합을 형광 접합체 (염소 항-인간 IgG Fc 감마-알렉사647; 색슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch))를 사용하여 검출하였다. CD3 특이적 인간화 마우스 항체 IgG1-HuM291-F405L (프리스타일 293-F 세포에서 생산됨) 및 1가 항체 UniTE-huCD3-H1L1-LT41K를 양성 대조군으로서 사용하였고, 크롬퓨어(ChromPure) 인간 IgG, 전체 분자 (색슨 이뮤노리서치)를 음성 대조군으로서 사용하였다. 샘플을 어플라이드 바이오시스템즈 8200 세포 검출 시스템(8200 CDS)을 사용하여 스캐닝하고, 샘플 농도에 따른 총 형광을 판독치로서 사용하였다. 카운트가 50 초과이고 카운트 x 형광 (총 형광)이 음성 대조군보다 적어도 3배 더 높은 경우에 샘플을 양성인 것으로 언급하였다.
- [1087] 열지도
- [1088] 동종 용량 반응 스크린으로부터, 4 파라미터 S자형 모델을 사용하여 결합 곡선을 피팅하였다. 피트로부터, 모든 돌연변이체에 대한 최대 결합을 결정하였다. 돌연변이체당, 평균 최대 결합을 계산하고, 도 1에 제시된 바와 같이 wt 결합에 대한 평균 최대값 사이의 비로서 도시하였다.
- [1089] 정렬
- [1090] 이들 라이브러리에서 생성된 선택된 HC 돌연변이체를 정렬하고, 도 2에 도시하였다. CDR 영역은 IMGT 정의에 따라 주석을 달았다. 서열의 넘버링은 직접 넘버링 스킴에 따라 주석을 달았다.
- [1091] 실시예 6 - 2-MEA-유도된 Fab-아암 교환에 의한 이중특이적 항체의 생성
- [1092] 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 W02011131746 및 W02013060867 (젠맵)에 개시된 방법을 사용하여 생성될 수 있다.
- [1093] 예로서 위치 F405L의 돌연변이는 IgG1 이소형의 하나의 모 항체에 도입될 수 있고, 위치 K409R의 돌연변이는 IgG1 이소형의 다른 모 항체에 도입될 수 있다.
- [1094] 이들 2개의 모 항체를 생성하기 위해, 각각 0.5 mg/mL (등물 농도)의 최종 농도에서 총 부피 100 μ L 트리스-EDTA (TE) 중 25 mM 2-메르캅토에틸아민-HCl (2-MEA)에 의한 환원 조건 하에 37°C에서 90분 동안 인큐베이션할 수 있다. 제조업체의 프로토콜에 따라 회전 칼럼 (마이크로콘 원심분리 필터, 30k, 밀리포어(Millipore))을 사용하여 환원제 2-MEA를 제거할 때 환원 반응이 정지된다.
- [1095] 이중특이적 항체를 0.2 μ m 전량 필터 상에서 여과할 수 있고, 이중특이적 항체의 280 nm에서의 흡광도 (A280)를 측정하여 그의 최종 농도를 결정할 수 있다.
- [1096] 실시예 7: 결합 데이터
- [1097] 하기 모든 결합 검정의 경우에 huCD3-H1L1의 중쇄 변이체의 선택된 패널을 상이한 포맷으로 시험하였다:

[1098] 표 3: 1가 항체-TE 포맷의 huCD3-H1L1의 선택된 친화도 변이체

선택된 UniTE-huCD3 HC 친화성 변이체
UniTE-huCD3-H1L1-LT41K (WT)
UniTE-huCD3-H1L1-T31M-LT41K
UniTE-huCD3-H1L1-T31P-LT41K
UniTE-huCD3-H1L1-Y32A-LT41K
UniTE-huCD3-H1L1-N57E-LT41K
UniTE-huCD3-H1L1-H101F-LT41K
UniTE-huCD3-H1L1-H101G-LT41K
UniTE-huCD3-H1L1-H101I-LT41K
UniTE-huCD3-H1L1-H101K-LT41K
UniTE-huCD3-H1L1-H101L-LT41K
UniTE-huCD3-H1L1-H101N-LT41K
UniTE-huCD3-H1L1-G105P-LT41K
UniTE-huCD3-H1L1-S110A-LT41K
UniTE-huCD3-H1L1-S110G-LT41K
UniTE-huCD3-H1L1-Y114M-LT41K
UniTE-huCD3-H1L1-Y114R-LT41K
UniTE-huCD3-H1L1-Y114V-LT41K

[1099]

[1100] 1가 항체-TE 포맷의 CD3 친화도 돌연변이체의 옥텟 결합 친화도 결정

[1101] 친화도 VH 변이체의 선택된 패널 (표 3)의 친화도를 포르테바이오 옥텟 HTX 상에서 생물층 간섭측정법을 사용하여 결정하였다. 항-인간 Fc 포획 (AHC) 바이오센서 (포르테바이오, 영국 포츠머스; cat no. 18-5060)에 600 s 동안 1가 항체-TE 포맷의 CD3 친화도 돌연변이체 (2 μ g/mL)를 0.4 nm의 로딩 반응을 목표로 로딩하였다. 유니바디-TE 포맷의 항체를 사용하여 CD3 친화도 돌연변이체와 CD3 ϵ 27-GSKa 리간드 사이의 1가 상호작용 친화도를 구체적으로 측정하였다. 기준선 (150 s) 후 CD3 ϵ 27-GSKa (100 및 1000 nM)의 회합 (1000 s) 및 해리 (1000 s)를 결정하였다. CD3 ϵ 27-GSKa 단백질은 카파 LC의 N-말단에 융합된 인간 CD3 ϵ 펩티드 (aa1-27)로 이루어진다 (서열식별번호: 402). 계산을 위해, 아미노산 서열에 기초한 CD3 ϵ 27-GSKa의 이론적 분자 질량, 즉 27.1 kDa를 사용하였다. 1000 rpm 및 30°C에서 진탕하면서 실험을 수행하였다.

[1102] 데이터를 포르테바이오 데이터 분석 소프트웨어 v8.1에 의해, 1:1 모델 및 1000 s 회합 시간 및 200 s 해리 시간의 전체 완전 피트를 사용하여 분석하였다. 참조 곡선 (CD3 ϵ 27-GSKa가 없는 CD3 친화도 돌연변이체)을 차감하여 데이터 트레이스를 수정하고, Y-축을 기준선의 마지막 5 s에 대해 정렬하고, 단계간 수정 뿐만 아니라 사비츠키-콜레이 필터링을 적용하였다.

[1103] 표 4: 선택된 변이체에 대한 평형 해리 상수 (KD)

항체 ID	KD (M)	1/KD (M ⁻¹)
UniTE-huCD3-H1L1-N57E-LT41K	2.4x10 ⁻⁸	4.1x10 ⁷
uniTE-huCD3-H1L1-LT41K	3.4x10 ⁻⁸	3.0x10 ⁷
UniTE-huCD3-H1L1-G105P-LT41K	3.5x10 ⁻⁸	2.8x10 ⁷
UniTE-huCD3-H1L1-T31P-LT41K	4.9x10 ⁻⁸	2.0x10 ⁷
UniTE-huCD3-H1L1-S110G-LT41K	6.1x10 ⁻⁸	1.6x10 ⁷
UniTE-huCD3-H1L1-Y114V-LT41K	7.5x10 ⁻⁸	1.3x10 ⁷
UniTE-huCD3-H1L1-Y114M-LT41K	7.6x10 ⁻⁸	1.3x10 ⁷
UniTE-huCD3-H1L1-T31M-LT41K	2.0x10 ⁻⁷	5.1x10 ⁶
UniTE-huCD3-H1L1-H101N-LT41K	2.0x10 ⁻⁷	5.1x10 ⁶
UniTE-huCD3-H1L1-H101I-LT41K	2.2x10 ⁻⁷	4.6x10 ⁶
UniTE-huCD3-H1L1-S110A-LT41K	3.2x10 ⁻⁷	3.1x10 ⁶
UniTE-huCD3-H1L1-H101G-LT41K	9.7x10 ⁻⁷	1.0x10 ⁶
UniTE-huCD3-H1L1-H101L-LT41K	nd	nd
UniTE-huCD3-H1L1-Y32A-LT41K	nd	nd
UniTE-huCD3-H1L1-H101K-LT41K	nd	nd
UniTE-huCD3-H1L1-T31A-LT41K	nd	nd
UniTE-huCD3-H1L1-H101F-LT41K	nd	nd
UniTE-huCD3-H1L1-Y114R-LT41K	nd	nd

[1104]

[1105] nd = 결정되지 않음

[1106] 유동 세포측정법 (FACS)에서의 인간화 CD3의 친화도 변이체 (UniTE-huCD3-H1L1-LT41K)의 T 세포 결합

[1107] 인간화 CD3 (IgG1-huCD3-H1L1) 항체의 정제된 VH 친화도 변이체의 T 세포 결합을 FACS칸토 752 (비디 바이오사이언시스(BD Biosciences)) 상에서 형광-활성화된 세포 분류를 사용하여 결정하였다. T 세포를 항-응고된 인간 공여자 혈액 샘플의 백혈구 연층 분획으로부터 분리하고, PBS/0.1% BSA/0.02% 아지드 중 1.8 x 10E6개 세포/mL로 재현탁시켰다. T 세포 현탁액 50 μL 및 항체 희석액 50 μL를 빙상의 96 웰 플레이트에서 합하고, 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하고, PBS/0.1% BSA/0.02% 아지드로 2회 세척하였다. 다음으로, PBS/0.1% BSA/0.02% 아지드 중 1/200으로 희석된 50 μL의 2차 항체, R-피코에리트린 (PE)-접합된 염소-항-인간 IgG F(ab')₂ (109-116-098, 잭슨 이뮤노리서치 래보러토리즈, 인크., 펜실베이니아주 웨스트 그로브)를 염색을 위해 첨가하고, 혼합물을 4℃에서 30분 동안 인큐베이션한 다음, PBS/0.1% BSA/0.02% 아지드로 2회 세척하였다. 세포를 120 μL PBS/0.1% BSA/0.02% 아지드 중에 재현탁시키고, PE 기하 평균 형광 강도를 측정하였다. 결합 곡선을 그래프패드 프리즘 V5.04 소프트웨어 (그래프패드 소프트웨어, 미국 캘리포니아주 샌디에고)를 사용하여 비-선형 회귀 (가변 기울기를 갖는 S자형 용량-반응)를 사용하여 분석하고, 반수-최대 결합의 농도로부터 결합 친화도 (KD)를 도출하였다. 도 4는 인간화 CD3의 친화도 변이체 (UniTE-huCD3-H1L1-LT41K)의 결합 곡선을 보여주고, 도 5는 인간화 CD3의 낮은 친화도 변이체 (UniTE-huCD3-H1L1-LT41K)의 결합 곡선을 보여준다.

[1108] 표 5: 1가 항체-TE 포맷의 CD3 친화도 돌연변이체의 결합 데이터의 요약

항체 ID	5000ng/ml에서의 T세포 결합 평균 (기하 MFI)	최대 CD3/TCRLC13 (RFU)	KD (M)
UniTE-huCD3-H1L1-LT41K	13206	2030549	3.4×10^{-8}
UniTE-huCD3-H1L1-G105P-LT41K	10526	2628228	3.5×10^{-8}
UniTE-huCD3-H1L1-T31A-LT41K	10240	1836187	
UniTE-huCD3-H1L1-N57E-LT41K	8492	1788851	2.4×10^{-8}
UniTE-huCD3-H1L1-Y114R-LT41K	6197	1599412	
UniTE-huCD3-H1L1-Y114V-LT41K	6025	1807485	7.5×10^{-8}
UniTE-huCD3-H1L1-T31P-LT41K	4286	1718317	4.9×10^{-8}
UniTE-huCD3-H1L1-Y114M-LT41K	3830	1771714	7.6×10^{-8}
UniTE-huCD3-H1L1-T31M-LT41K	1919	1539506	2.0×10^{-7}
UniTE-huCD3-H1L1-S110A-LT41K	1660	1411016	3.2×10^{-7}
UniTE-huCD3-H1L1-H101K-LT41K	1321	893765	
UniTE-huCD3-H1L1-S110G-LT41K	949	385873	6.1×10^{-8}
UniTE-huCD3-H1L1-H101N-LT41K	848	1060228	2.0×10^{-7}
UniTE-huCD3-H1L1-Y32A-LT41K	719	541497	
UniTE-huCD3-H1L1-H101F-LT41K	641		
UniTE-huCD3-H1L1-H101I-LT41K	511	603683	2.2×10^{-7}
UniTE-huCD3-H1L1-H101L-LT41K	509	812768	
UniTE-huCD3-H1L1-H101G-LT41K	492	139712	9.7×10^{-7}

[1109]

[1110] 하기 모든 결합 검정의 경우에 바람직한 중쇄 변이체의 선택된 패널을 시험하였다 (표 5 참조).

[1111] IgG1-huCD3-H1L1-FEAL 친화도 돌연변이체의 옥텟 결합 친화도 결정

[1112] IgG1-huCD3-H1L1-FEAL 포맷의 선택된 CD3 친화도 변이체의 친화도를 포르테바이오 옥텟 HTX (포르테바이오, 영국) 상에서 생물층 간섭측정법을 사용하여 결정하였다 (표 6). 항-인간 Fc 포획 바이오센서 (cat: 18-5060, 포르테바이오, 영국)에 600 s 동안 hIgG (1 μ g/mL)를 로딩하였다. 기준선 (200 s) 후 3-배 희석 단계에 의한 27.11 μ g/mL - 0.04 μ g/mL (1000 nM - 1.4 nM)의 CD3E27-GSKa 농도 범위를 사용하여 (샘플 희석물, cat: 18-5028, 포르테바이오, 영국), CD3E27-GSKa의 회합 (1000 s) 및 해리 (2000 s)를 결정하였다. 계산을 위해, 아미노산 서열에 기초한 CD3E27-GSKa의 이론적 분자 질량, 즉 27.11 kDa을 사용하였다. 1000 rpm 및 30°C에서 진탕하면서 실험을 수행하였다. 각각의 항체를 적어도 2회의 독립적 실험에서 시험하였다 (표 6).

[1113] 데이터를 포르테바이오 데이터 분석 소프트웨어 v8.1에 의해, 1:1 모델 및 1000 s 회합 시간 및 100 s 해리 시간의 전체 완전 피트를 사용하여 분석하였다. 참조 곡선 (CD3E27-GSKa가 없는 항체)을 차감하여 데이터 트레이스를 수정하고, Y-축을 기준선의 기준선의 마지막 10 s에 대해 정렬하고, 단계간 수정 뿐만 아니라 사비츠키-콜레이 필터링을 적용하였다. 반응이 <0.05 nm인 데이터 트레이스는 분석에서 배제하였다.

[1114] 표 6

평균	< KD> (nM)	SDEV	SEM	CV	<Kon>	SDEV	SEM	CV	<Kdis>	SDEV	SEM	CV	pKD	n
IgG1-huCD3-G105P-FEAL	5	2	1	45	4.7E+05	9.7E+04	5.6E+04	21	2.5E-03	1.0E-03	5.8E-04	40	8.3	3
IgG1-huCD3-FEAL	15	6	3	37	2.7E+05	5.1E+04	2.9E+04	19	4.0E-03	1.6E-03	9.1E-04	39	7.8	3
IgG1-huCD3-Y114V-FEAL	29	8	4	26	2.2E+05	3.3E+04	1.9E+04	15	6.3E-03	9.7E-04	5.6E-04	15	7.5	3
IgG1-huCD3-T31P-FEAL	42	9	4	21	1.9E+05	3.8E+04	1.6E+04	20	7.8E-03	1.3E-03	5.3E-04	17	7.4	6
IgG1-huCD3-Y114M-FEAL	42	14	8	33	2.6E+05	6.2E+04	3.6E+04	24	1.0E-02	1.5E-03	8.7E-04	15	7.4	3
IgG1-huCD3-H101N-FEAL	45	13	7	29	4.8E+05	2.2E+05	1.2E+05	45	2.0E-02	3.1E-03	1.8E-03	16	7.3	3
IgG1-huCD3-Y114R-FEAL	46	10	6	22	1.5E+05	4.1E+04	2.4E+04	27	6.8E-03	4.1E-04	2.4E-04	6	7.3	3
IgG1-huCD3-S110A-FEAL	72	15	6	21	1.8E+05	2.5E+04	1.0E+04	14	1.3E-02	1.6E-03	6.4E-04	12	7.1	6
IgG1-huCD3-N57E-FEAL	91	30	17	33	2.1E+05	2.8E+04	1.6E+04	13	1.9E-02	4.0E-03	2.3E-03	21	7.0	3
IgG1-huCD3-T31M-FEAL	99	23	13	23	1.9E+05	2.5E+04	1.5E+04	14	1.8E-02	2.6E-03	1.5E-03	14	7.0	3
IgG1-huCD3-Y32A-FEAL	105	31	22	29	2.2E+05	1.1E+05	7.5E+04	48	2.2E-02	4.4E-03	3.1E-03	20	7.0	2
IgG1-huCD3-H101L-FEAL	107	39	23	37	2.7E+05	4.3E+04	2.5E+04	16	2.8E-02	7.5E-03	4.4E-03	27	7.0	3
IgG1-huCD3-H101K-FEAL	120	94	55	79	2.2E+05	1.9E+05	1.1E+05	84	1.7E-02	9.8E-03	5.7E-03	58	6.9	3
IgG1-huCD3-S110G-FEAL	153	120	70	79	3.8E+05	4.2E+05	2.4E+05	112	2.6E-02	8.3E-03	4.8E-03	32	6.8	3
IgG1-huCD3-H101G-FEAL	683	169	97	25	3.0E+04	9.2E+03	5.3E+03	30	2.0E-02	8.5E-04	4.9E-04	4	6.2	3
IgG1-huCD3-H101I-FEAL	nd													0
IgG1-huCD3-H101F-FEAL	nd													0

[1115] IgG1-huCD3-H1L1-FEAL 친화도 돌연변이체의 T 세포 결합 친화도 결정

[1116]

[1117] 공여자 백혈구 연층 (산퀸(Sanquin), 네덜란드 암스테르담)으로부터의 T 세포를 로제트셉(RosetteSep) 인간 T 세포 풍부화 각테일 (Cat: 15021C.1, 스템셀 테크놀로지스(Stemcell Technologies), 프랑스)을 사용하여 제조업체의 지침에 따라 분리하였다. 간략하게, T 세포 분리 각테일 50 μ L를 백혈구 연층 1 mL에 첨가하고, 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 다음으로, 백혈구 연층을 PBS (cat: 3623140, 비.브라운, 독일)로 희석하고 (1:3, v/v), 15 mL 림프구 분리 배지 (cat: 17-829E, 론자, 스위스)로 채워진 50 mL 팔콘 튜브 (cat: 227261, 그라이너 바이오-원, 네덜란드)로 서서히 옮겼다. 튜브를 브레이크 없이 실온 1200xg에서 20분 동안 원심분리하였다. 밀도 배지로부터 T 세포를 수집하고, PBS로 2회 세척하였다.

[1118] 2x10E6개 T 세포/mL를 FACS 완충제 중에 재현탁시키고, 50 μ L를 둥근 바닥 96 웰 플레이트 (cat: 650101, 그라이너 바이오-원, 네덜란드) 내로 옮겼다. 5 μ g/mL에서 출발하여 5-배 희석된 항체 용액 50 μ L를 첨가하고, 4°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 96 플레이트를 300xg에서 5분 동안 4°C에서 원심분리하고, 상청액을 폐기하였다. 세포를 빙상에서 빙냉 FACS 완충제로 2회 세척하고, 1:200 희석된 2차 항체 (항 IgG Fc γ -PE (fab)'2, cat: 109-116-098, 잭슨 이뮤노 리서치, 영국)를 100 μ L/웰로 첨가하고, 30분 동안 인큐베이션하고, FACS 완충제로 2회 세척하였다. FACS 칸토 상에서 형광 강도를 측정하고, 플루우조 V10 소프트웨어에 의해 기하 평균을 계산하였다. 그래프패드 (V6.04)로 그래프를 생성하였다. 도 5를 참조한다.

[1119] 실시예 9: CD3 친화도 돌연변이체의 시험관내 세포독성 스크리닝

[1120] 고형 종양 세포주에 대한 CD3 친화도 돌연변이체의 세포독성 (알라마르 블루 검정)

[1121] 공여자 백혈구 연층 (산퀸, 네덜란드 암스테르담)으로부터의 T 세포를 로제트셉 인간 T 세포 풍부화 각테일 (Cat: 15021C.1, 스템셀 테크놀로지스, 프랑스)을 사용하여 제조업체의 지침에 따라 분리하였다. NCI-N87 (25.000개 세포/웰) (도 6a), SKOV3 (16.000개 세포/웰) (도 6b) 및 MDA-MB-231 (16.000개 세포/웰) (도 6c) 세포를 편평 바닥 96 웰 플레이트 (cat: 655180, 그라이너-바이오-원, 네덜란드)에 시딩하고, 37°C에서 3-5h 동안 부착시켰다. T 세포를 종양 세포에 하기 비로 첨가하였다: NCI-N87 세포: T 세포, 1:3; SKOV3 세포: T 세포, 1:4; MDA-MB-231 세포: T 세포, 1:8. 후속해서 10-배 희석된 항체 용액을 첨가하고, 플레이트를 37°C에서 2일 동안 인큐베이션하였다. 다음으로, 상청액을 폐기하고, 부착된 세포를 PBS로 2회 세척하였다. 철 함유 10% 공여자 소 혈청 (cat: 10371-029, 라이프 테크놀로지스(Life Technologies), 네덜란드)을 함유하는 RPMI-1640 (cat: BE12-115F, 론자, 스위스) 배지 중에서 제조된 10% 알라마르 블루 (cat: DAL1100, 라이프 테크놀로지스, 네덜란드) 용액 150 μ L를 웰에 첨가하고, 37°C에서 3-5h 동안 인큐베이션하였다. 흡광도를 엔비전 멀티라벨 플레이트 리더 (퍼킨엘머(PerkinElmer), 미국)로 측정하였다. 스타우로스포린 (cat: S6942, 시그마-알드리치 (Sigma-Aldrich), 미국) 처리된 세포를 100% 사멸로 설정하고, 비처리된 세포를 0% 사멸로 설정하였다. 모든 군에서 스타우로스포린 처리된 세포를 차감하여 생존 세포를 계산하고, 백분율을 비처리된 군에 대해 플롯팅하였다. 그래프패드 (V6.04)로 그래프를 생성하였다. 도 6을 참조한다.

[1122] 혈액 세포주에 대한 CD3 친화도 돌연변이체의 세포독성 (크로뎀 방출 검정)

[1123] 5x10E6개 Daudi 세포/mL를 100 μ Ci 크로뮴을 함유하는 완전 배양 배지에서 37℃에서 진탕 조건 하에 1h 동안 인큐베이션하였다. 다음으로, 세포를 PBS 중에서 2회 세척하고, 5 mL 완전 세포 배양 배지 (RPMI 1640 중 철 함유 10% 공여자 소 혈청) 중에 재현탁시켰다. 5,000개 Daudi 세포를 둥근 바닥 96 웰 플레이트에 시딩하였다. 공여자 백혈구 연충 (네덜란드 암스테르담 소재의 산퀸으로부터 구입함)으로부터의 T 세포를 로제트셉 인간 T 세포 풍부화 각테일 (Cat: 15021C.1, 스템셀 테크놀로지스, 프랑스)을 사용하여 제조업체의 지침에 따라 분리하였다. T 세포를 Daudi 세포에 (종양 세포: T 세포) 1:10 비로 첨가한 다음, 2-배 희석된 항체 용액을 첨가하였다. 플레이트를 37℃에서 24h 인큐베이션하였다. 24h 후, 플레이트를 300xg에서 3분 동안 원심분리하고, 상층액을 수거하고, 방사능을 측정하였다. 도 7을 참조한다.

[1124] 표 7

HER2 카피#	세포	사멸 %			
		사멸 없음	사멸 ≤ 50%	사멸 ≤ wt	사멸 = wt
HER2 ≥ 1,000,000	NCI-N87	H101I, H101L, H101K, Y32A	H101F, S110G, H101N	N57E, H101G	S110A, G105P, S110A, T31M, T31P, Y114M, Y114R, Y114V
50,000 ≤ HER2 ≤ 180,000	SKOV3	H101I, H101F, H101L, Y32A	H101K	H101G, S110G, H101N, N57E	S110A, G105P, S110A, T31M, T31P, Y114M, Y114R, Y114V
HER2 ≤ 30,000	MDA-MB-231	H101F, H101I, S110G, Y32A, H101L, H101K, H101N, N57E	H101G		S110A, G105P, S110A, T31M, T31P, Y114M, Y114R, Y114V

[1125]

[1126] 실시예 10: NOD-SCID 마우스의 (인간 PBMC + NCI-N87 세포) 공동-생착 모델에서의 CD3xHER2 이중특이적 항체의 종양 효능

[1127] 여러 CD3xHER2 이중특이적 항체의 생체내 항종양 효능을 피하 NCI-N87 공동-생착 모델에서 평가하였다 (도 8). 이중특이적 항체의 CD3-아암으로서, 인간화 WT CD3 (huCD3-FEAL) 및 4종의 상이한 CD3 친화도 변이체 (N57E, H101K, S110A, Y114M)를 사용하였다. 모든 경우에서 HER2-표적화 아암은 동일하였다 (헤르셉틴-FEAR).

[1128] BisG1-huCD3-FEALx1014-헤르셉틴-FEAR

[1129] BisG1-huCD3-N57E-FEALx1014-헤르셉틴-FEAR

[1130] BisG1-huCD3-H101K-FEALx1014-헤르셉틴-FEAR

[1131] BisG1-huCD3-S110A-FEALx1014-헤르셉틴-FEAR

[1132] BisG1-huCD3-Y114M-FEALx1014-헤르셉틴-FEAR

[1133] 이 모델에서, 인간 T 세포의 공급원으로서 HLA-A-매칭 인간 비자극 PBMC를 NCI-N87 종양 세포와 2종의 상이한 용량 수준 (0.5 및 0.05 mg/kg)으로 공동-접종하였다.

[1134] 마우스를 치료군으로 분류하였다 (치료군당 n=4). 제0일에, 200 μ L PBS/0.1% BSA 중 HLA-A 매칭 hPBMC (5x10E6, 산퀸) 및 NCI-N87 (5x10E6) 세포를 함유하는 혼합물을 6-11주령의 각각의 암컷 NOD-SCID 마우스 (NOD.C.B-17-Prkdc^{scid}/J) (찰스-리버(Charles-River))의 우측 측복부에 피하로 (s.c.) 접종하였다. 종양 세포 주사 직후에, 5종의 상이한 CD3xHER2 항체의 단일 정맥내 투여 (150 μ L)를, 모든 이중특이적 항체에 대해 2중

의 상이한 농도 (0.5 및 0.05 mg/kg)에서 수행하였다. 1주에 적어도 2회 종양 부피를 결정하였다. 종양 부피 (mm^3)는 캘리퍼 (PLEXX) 측정으로부터 $0.52 \times (\text{길이}) \times (\text{너비})^2$ 로 계산되었다.

- [1135] NCI-N87 세포 (ATCC# CRL-5822, 위에서 발생한 위 암종)를 해동시키고, 철 함유 10% 공여자 소 혈청 (깁코, cat. no. 10371-029), 페니실린/스트렙토마이신 및 0.45% 글루코스 (시그마, G8769), 피루브산나트륨 (캠브렉스 (Cambrex), BE13-115E) 및 0.075% 중탄산나트륨 (캠브렉스, BE17-613E)으로 보충된 RPMI 1640 (론자, BE12-115F)에서 배양하였다. 세포를 셀스택(CellSTACK) 배양 챔버에서 성장시키고, 대수기에 수거하고, 트리판 블루 배제에 의해 카운팅하였다.
- [1136] 각각의 연구의 경우에, hPBMc를 NCI-N87에 대한 인간 HLA-A 매칭 공여자 (HLA-A-01,23)로부터, 백혈구 연층 (산원)으로부터 피콜 밀도 원심분리에 의해 분리하였다. 분리된 세포를 질소 중에 동결시키고, 사용 전에 해동시켰다. 모든 세포를 PBS/0.1% BSA 중에서 세척하고, 세포 스트레이너를 통해 여과하고, PBS/0.1% BSA 중 50×10^6 개 세포/mL의 농도로 재현탁시켰다.
- [1137] 결과를 도 8에 제시한다. 도 6a-b는 치료 후 시간의 경과에 따른 평균 종양 부피를 보여준다. 도 6c-d는 제44일의 평균 NCI-N87 종양 부피의 도트 플롯 표현을 보여준다. 모든 군이 여전히 무손상인 마지막 날인 제44일의 종양 부피에 대한 통계적 분석 (만-휘트니)은 대조군 (PBMc)과 비교하여 BisG1-huCD3-FEALx1014-헤르셉틴-FEAR, BisG1-huCD3-S110A-FEALx1014-헤르셉틴-FEAR 및 BisG1-huCD3-Y114M-FEALx1014-헤르셉틴-FEAR의 0.05 mg/kg의 용량에서의 유의한 종양 성장 억제 ($p < 0.05$)를 밝혀내었고, BisG1-huCD3-N57E-FEALx1014-헤르셉틴-FEAR 및 BisG1-huCD3-H101K-FEALx1014-헤르셉틴-FEAR은 그렇지 않았다. 0.5 mg/kg의 용량에서 BisG1-huCD3-FEALx1014-헤르셉틴-FEAR 및 모든 CD3-아암 친화도 변이체는, BisG1-huCD3-H101K-FEALx1014-헤르셉틴-FEAR을 제외하고, PBS (PBMc) 대조군과 비교하여 유의한 종양 성장 억제 ($p < 0.05$)를 나타내었다.
- [1138] BisG1-huCD3-FEALx1014-헤르셉틴-FEAR, BisG1-huCD3-S110A-FEALx1014-헤르셉틴-FEAR, 및 BisG1-huCD3-Y114M-FEALx1014-헤르셉틴-FEAR은 0.05 및 0.5 mg/kg의 투여량에서 NCI-N87 종양 부피를 유의하게 ($p < 0.05$) 감소시켰다. BisG1-huCD3-N57E-FEALx1014-헤르셉틴-FEAR은 0.5 mg/kg의 투여량에서만 NCI-N87 종양 부피를 유의하게 ($p < 0.05$) 감소시켰다. BisG1-huCD3-H101K-FEALx1014-헤르셉틴-FEAR은 둘 다의 시험된 투여량에서 NCI-N87 종양 성장에 영향을 미치지 않았다.

[1139] 참고문헌의 목록

- [1] Xu *et al.*, 2000, Cell Immunol. 200(1):16-26
- [2] Herold *et al.*, 2005, Diabetes, 54(6):1763-9
- [3] Staerz, *et.al.*, 1985, Nature 314:628-631
- [4] Muller and Kontermann, 2010, BioDrugs 24: 89-98
- [5] Lum and Thakur, 2011, BioDrugs 25: 365-379
- [6] Linke *et al.*, 2010, MAbs 2: 129-136
- [7] Ruf *et al.*, 2010, Br J Clin Pharmacol 69: 617-625
- [8] Bokemeyer *et al.*, 2009, J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 3036
- [9] Heiss *et al.*, 2010, Int J Cancer 127: 2209-2221
- [10] Jones *et al.*, 2009, Lancet Oncol 10:1179-1187
- [11] Kiewe *et al.*, 2006, Clin Cancer Res 12:3085-3091
- [12] WO 2012/162067
- [13] WO 2008/119567
- [14] Fundamental Immunology Ch. 7, Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)
- [15] Lefranc MP, *et al.*, 2003, Dev Comp Immunol. Jan;27(1):55-77
- [16] Brochet, X. *et al.*, 2008, Nucl.Acids Res. 36, W503-508
- [17] Giudicelli, V., Brochet, X, Lefranc, M.-P., 2011, Cold Spring Harb Protoc. Jun 1;2011(6)
- [18] Sambrook *et al.*, 1989, Molecular Cloning: A laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch. 15
- [19] WO92/22653
- [20] EP 0 629 240
- [21] E. Meyers and W. Miller, 1988, Comput. Appl. Biosci 4, 11-17
- [22] Needleman and Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48, 444-453
- [23] Clustal W algorithm, Thompson, 1994

[1140]

- [24] T cell Epitope Database from e.g. <http://www.iedb.org/>
- [25] Perry *et al.*, 2008 *Drugs R D* 9 (6):385-396
- [26] Bryson *et al.*, 2010, *Biodrugs* 24 (1):1-8
- [27] Kabat, E.A. *et al.*, 1991, *Sequences of proteins of immunological interest*. 5th Edition - US Department of Health and Human Services, NIH publication No. 91-3242, pp 662,680,689
- [28] Oganessian *et al.*, 2008, *Acta Cryst.* (D64):700-4
- [29] Canfield *et al.*, 1991, *J. Exp.Med.* (173):1483-91
- [30] Duncan *et al.*, 1988, *Nature* (332):738-40
- [31] Shields *et al.*, 2001, *J. Biol. Chem.* (276):6591-604
- [32] Idusogie EE, *et al.*, 2000, *J Immunol.* 164: 4178-84
- [33] Leabman *et al.*, 2013, *MAbs*; 5(6):896-903
- [34] Parren *et al.*, 1992, *J. Clin Invest.* 90: 1537-1546
- [35] Bruhns *et al.*, 2009, *Blood* 113: 3716-3725
- [36] WO 2011/066501
- [37] Lightle, S., *et al.*, 2010, *Protein Science* (19):753-62
- [38] Brekke *et al.*, 2006, *J Immunol* 177:1129-1138
- [39] Dall'Acqua WF, *et al.*, 2006, *J Immunol* 177:1129-1138
- [40] Wu *et al.*, 2010, *Generation and Characterization of a Dual Variable Domain Immunoglobulin (DVD-Ig™) Molecule*, In: *Antibody Engineering*, Springer Berlin Heidelberg
- [41] WO 2011/131746
- [42] WO 2002/020039
- [43] WO 98/050431
- [44] WO 2011/117329
- [45] EP 1 870 459
- [46] WO 2009/089004
- [47] US 2010 00155133
- [48] WO 2010/129304
- [49] WO 2007/110205
- [50] WO 2010/015792
- [51] WO 2011/143545
- [52] WO 2012/058768
- [53] WO 2011/028952
- [54] WO 2008/003116
- [55] US 7,262,028
- [56] US 7,612,181

[1141]

- [57] WO 2010/0226923
- [58] US 7,951,918
- [59] CN 102250246
- [60] WO 2012/025525
- [61] WO 2012/025530
- [62] WO 2008/157379
- [63] WO 2010/080538
- [64] Sykes and Johnston, 1997, Nat Biotech 17, 355-59
- [65] US 6,077,835
- [66] WO 2000/70087
- [67] Schakowski *et al.*, 2001, Mol Ther 3, 793-800
- [68] WO 2000/46147
- [69] Benvenisty and Reshef, 1986, PNAS USA 83, 9551-55
- [70] Wigler *et al.*, 1978, Cell 14, 725
- [71] Coraro and Pearson, 1981, Somatic Cell Genetics 7, 603
- [72] US 5,589,466
- [73] US 5,973,972
- [74] Van Heeke & Schuster, 1989, J Biol Chem 264, 5503-5509
- [75] F. Ausubel *et al.*, 1987, ed. Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley InterScience New York
- [76] Grant *et al.*, 1987, Methods in Enzymol 153, 516-544
- [77] Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995
- [78] Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978
- [79] Srivastava (ed.), Radiolabeled Monoclonal Antibodies For Imaging And Therapy, Plenum Press 1988
- [80] Chase, "Medical Applications of Radioisotopes," in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Gennaro et al., (eds.), pp. 624-652, Mack Publishing Co., 1990
- [81] Brown, "Clinical Use of Monoclonal Antibodies," in Biotechnology And Pharmacy 227-49, Pezzuto et al., (eds.), Chapman & Hall 1993
- [82] US 5,057,313
- [83] US 6,331,175
- [84] Ritter G, *et al.*; 2001, Cancer Res., 61:6851-9
- [85] Bostrom et al, Science. 2009; 323(5921):1610-4
- [86] Bostrom et al, PLoSOne. 2011; 6(4)e17887

[1142]

도면

도면1

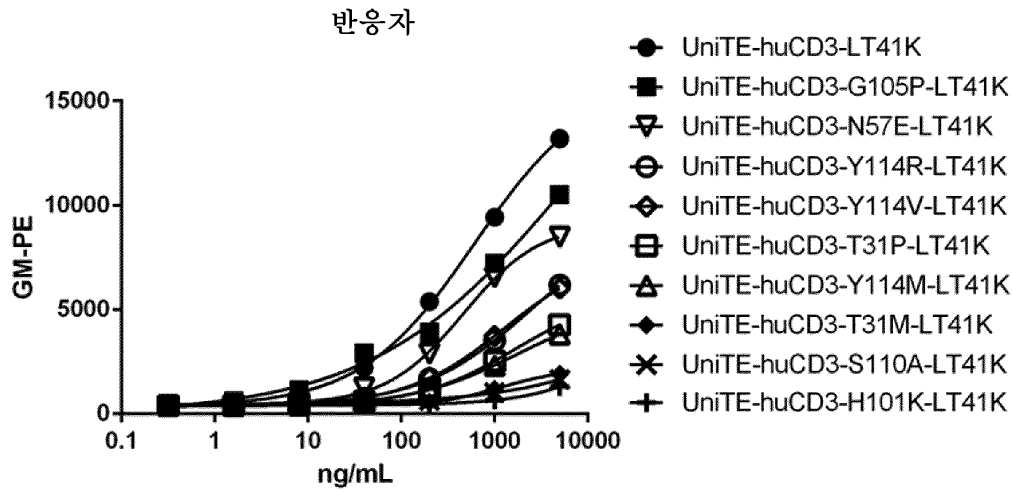
		틀언편이																		
틀언편이 위치	D	E	K	R	H	S	T	N	Q	G	A	V	L	I	C	M	P	F	Y	W
틀HC_N30X	0.97			0.97	0.94	1.01	0.96	1.01	1.00	0.98	0.96	0.95	1.01	0.99	0.94		0.99	1.01		0.97
틀HC_T31X		0.66	0.58	0.92	0.89	0.89	0.97	1.00	0.93	0.88	0.93	0.92	0.91	0.68	0.86	0.43	0.78	0.87	0.78	0.76
틀HC_Y32X				0.24	0.15	1.05	0.46	0.54	1.00	0.57	0.61	0.28	0.55	0.38	0.30	0.09	0.86	0.32	1.05	1.00
틀HC_N57X		0.94	0.88	0.93	0.90		1.06	0.93	1.00	1.01	0.90	0.96	0.87	0.97	0.94	0.74	0.94	0.48	0.88	1.02
틀HC_A59X		0.94	0.82	0.99	0.95	1.00	0.98	0.74	1.03	0.95	1.00	1.00	0.96	1.02		0.92	1.00	0.81	0.99	1.00
틀HC_H101X				0.47	0.00	1.00	0.86	0.37	0.56	0.16	0.07	0.92	0.68	0.43	0.32	0.10		0.23	0.00	0.00
틀HC_G105X			1.11		1.07	1.16		0.34	0.22	1.15	1.26	1.00	1.22	1.14	1.11	1.15	1.07	1.35	1.11	1.20
틀HC_S110X			0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	0.32	0.00	0.00	0.19	0.71		0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00
틀HC_Y114X			0.88	0.86	0.79	1.06	1.05	0.99	1.02	0.92	0.43	0.97	0.90	0.95	0.96	0.98	0.88	0.11	1.03	1.00
틀LC_T31X	0.79		0.98	0.75	1.01	0.97	1.03	1.00	0.94	0.89	1.01	1.02	1.01	0.72	0.98		0.97	0.92	1.00	0.93
틀LC_192X	0.06		0.45	0.44	0.09		0.87	0.95	0.81		0.76	0.89	0.94	1.00	0.96	1.00	0.93	0.21	0.98	0.97
틀LC_197X	1.04	0.98	1.01	1.01	0.96	0.96	0.97	0.97	1.01	0.99		0.98	1.00			0.92	0.94	0.93	0.96	0.94

도면2

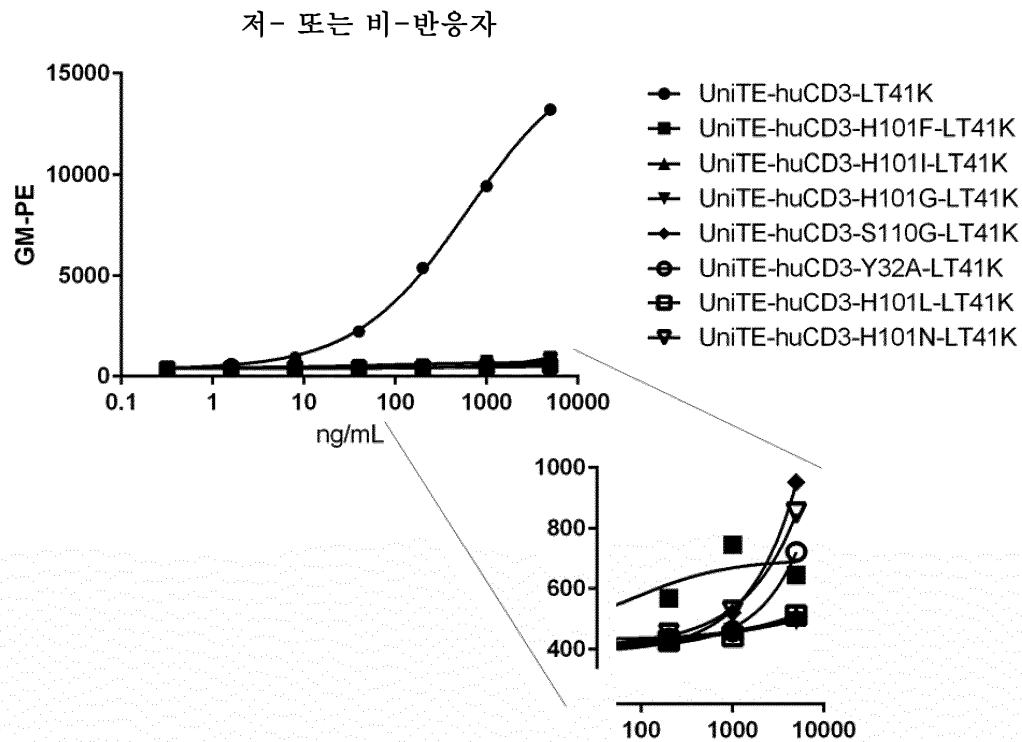
SEQ 정렬

huCD3-H1	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
HC_T31X_M	(1)	EVLIVESGGGILVQPGGSLRLSCAASGFTNTYAMNWVRQAPKGLEWVARIRSKYNNIATYYADSVKDRFTISRDDSKSLYLQNNLKTEDTANYTCVRHGFNGSYVSWFAWQGGLTYVSS											
HC_T31X_P	(1)	EVLIVESGGGILVQPGGSLRLSCAASGFTNTYAMNWVRQAPKGLEWVARIRSKYNNIATYYADSVKDRFTISRDDSKSLYLQNNLKTEDTANYTCVRHGFNGSYVSWFAWQGGLTYVSS											
HC_N57X_E	(1)	EVLIVESGGGILVQPGGSLRLSCAASGFTNTYAMNWVRQAPKGLEWVARIRSKYNNIATYYADSVKDRFTISRDDSKSLYLQNNLKTEDTANYTCVRHGFNGSYVSWFAWQGGLTYVSS											
HC_H101X_G	(1)	EVLIVESGGGILVQPGGSLRLSCAASGFTNTYAMNWVRQAPKGLEWVARIRSKYNNIATYYADSVKDRFTISRDDSKSLYLQNNLKTEDTANYTCVRHGFNGSYVSWFAWQGGLTYVSS											
HC_H101X_N	(1)	EVLIVESGGGILVQPGGSLRLSCAASGFTNTYAMNWVRQAPKGLEWVARIRSKYNNIATYYADSVKDRFTISRDDSKSLYLQNNLKTEDTANYTCVRHGFNGSYVSWFAWQGGLTYVSS											
HC_G105X_P	(1)	EVLIVESGGGILVQPGGSLRLSCAASGFTNTYAMNWVRQAPKGLEWVARIRSKYNNIATYYADSVKDRFTISRDDSKSLYLQNNLKTEDTANYTCVRHGFNGSYVSWFAWQGGLTYVSS											
HC_S110X_A	(1)	EVLIVESGGGILVQPGGSLRLSCAASGFTNTYAMNWVRQAPKGLEWVARIRSKYNNIATYYADSVKDRFTISRDDSKSLYLQNNLKTEDTANYTCVRHGFNGSYVSWFAWQGGLTYVSS											
HC_S110X_G	(1)	EVLIVESGGGILVQPGGSLRLSCAASGFTNTYAMNWVRQAPKGLEWVARIRSKYNNIATYYADSVKDRFTISRDDSKSLYLQNNLKTEDTANYTCVRHGFNGSYVSWFAWQGGLTYVSS											
HC_Y114X_M	(1)	EVLIVESGGGILVQPGGSLRLSCAASGFTNTYAMNWVRQAPKGLEWVARIRSKYNNIATYYADSVKDRFTISRDDSKSLYLQNNLKTEDTANYTCVRHGFNGSYVSWFAWQGGLTYVSS											
HC_Y114X_R	(1)	EVLIVESGGGILVQPGGSLRLSCAASGFTNTYAMNWVRQAPKGLEWVARIRSKYNNIATYYADSVKDRFTISRDDSKSLYLQNNLKTEDTANYTCVRHGFNGSYVSWFAWQGGLTYVSS											
HC_Y114X_V	(1)	EVLIVESGGGILVQPGGSLRLSCAASGFTNTYAMNWVRQAPKGLEWVARIRSKYNNIATYYADSVKDRFTISRDDSKSLYLQNNLKTEDTANYTCVRHGFNGSYVSWFAWQGGLTYVSS											

도면3

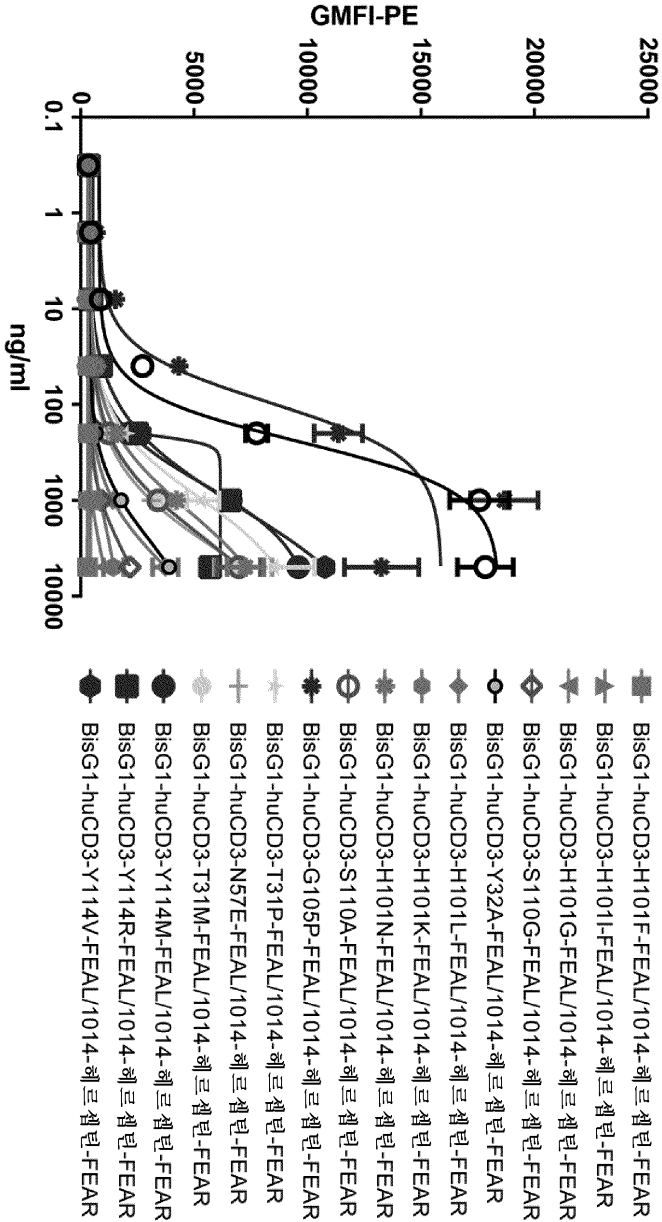


도면4



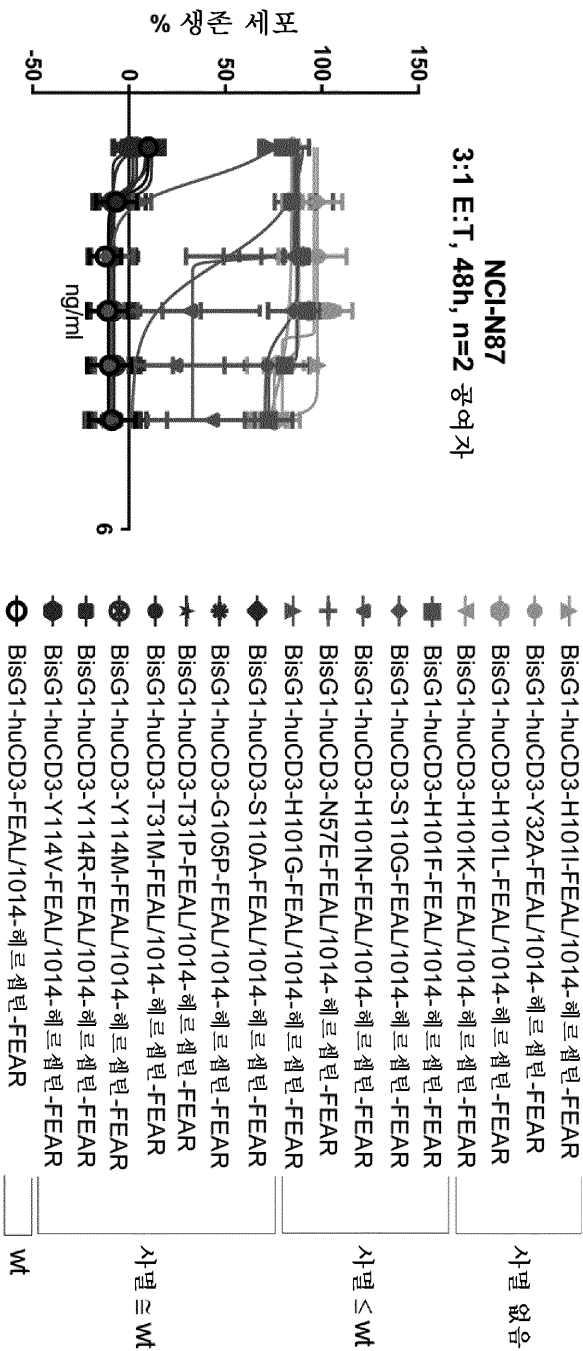
이중특이적 항체를 사용한 T 세포에 대한 CD3 결합

n=2 공여자

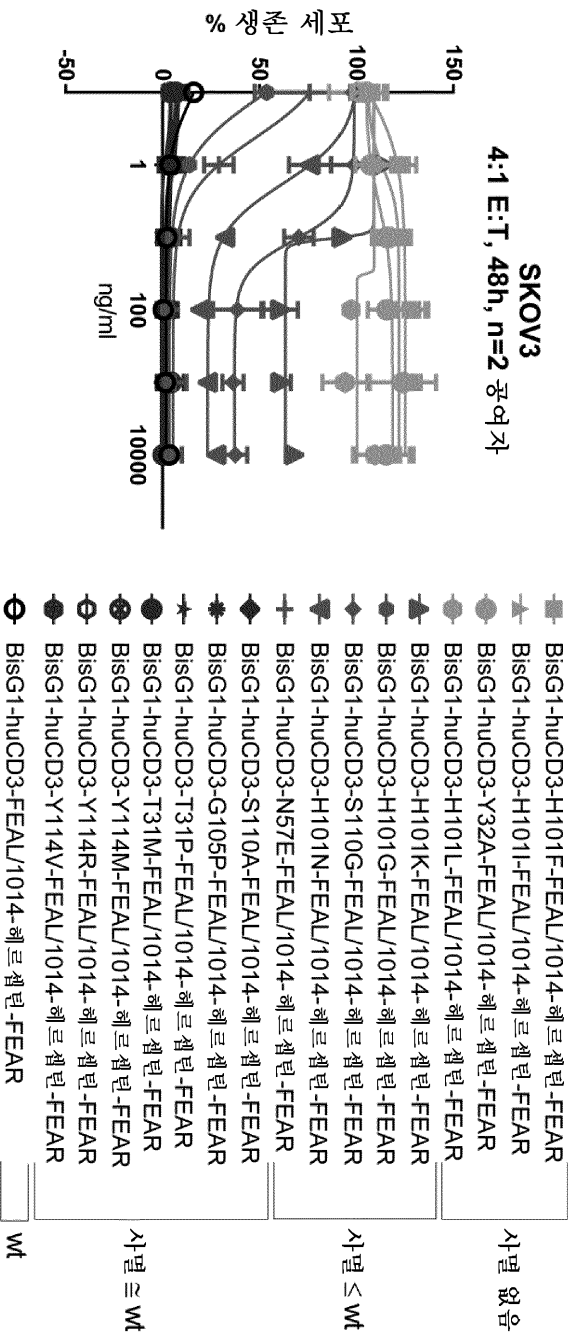


도면5

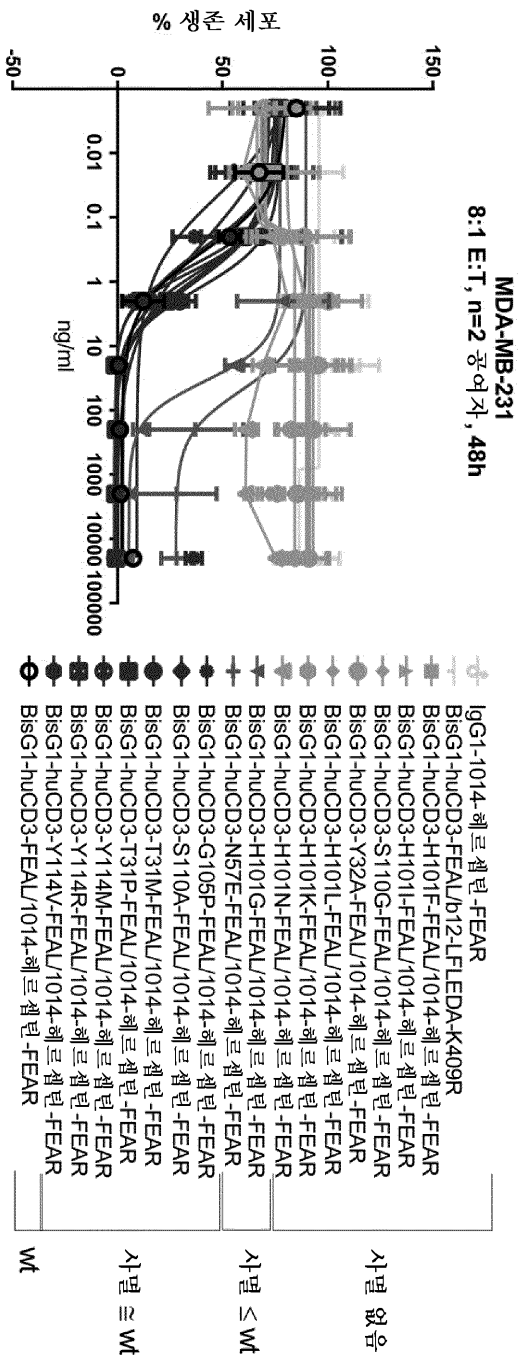
도면6a



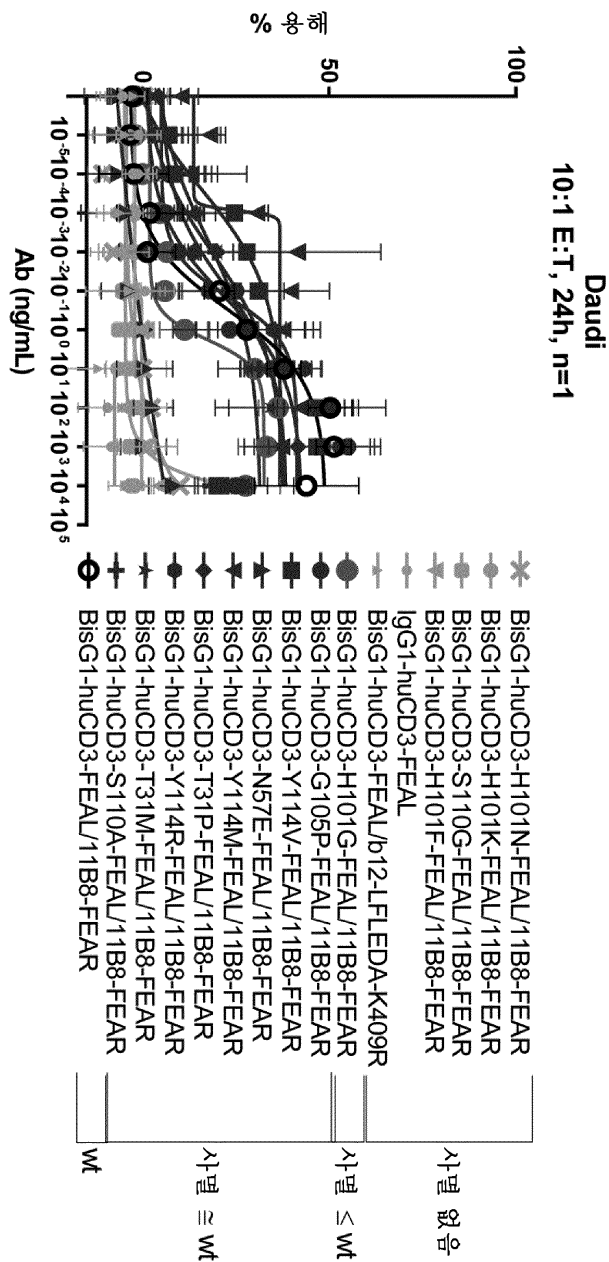
도면6b



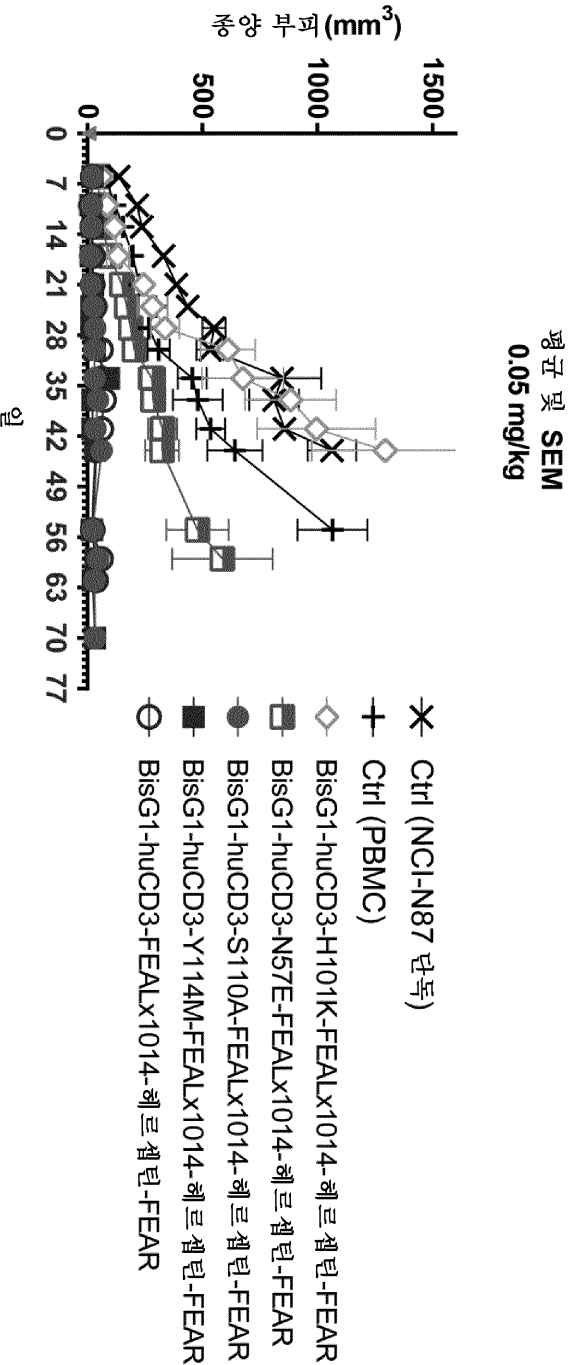
도면6c



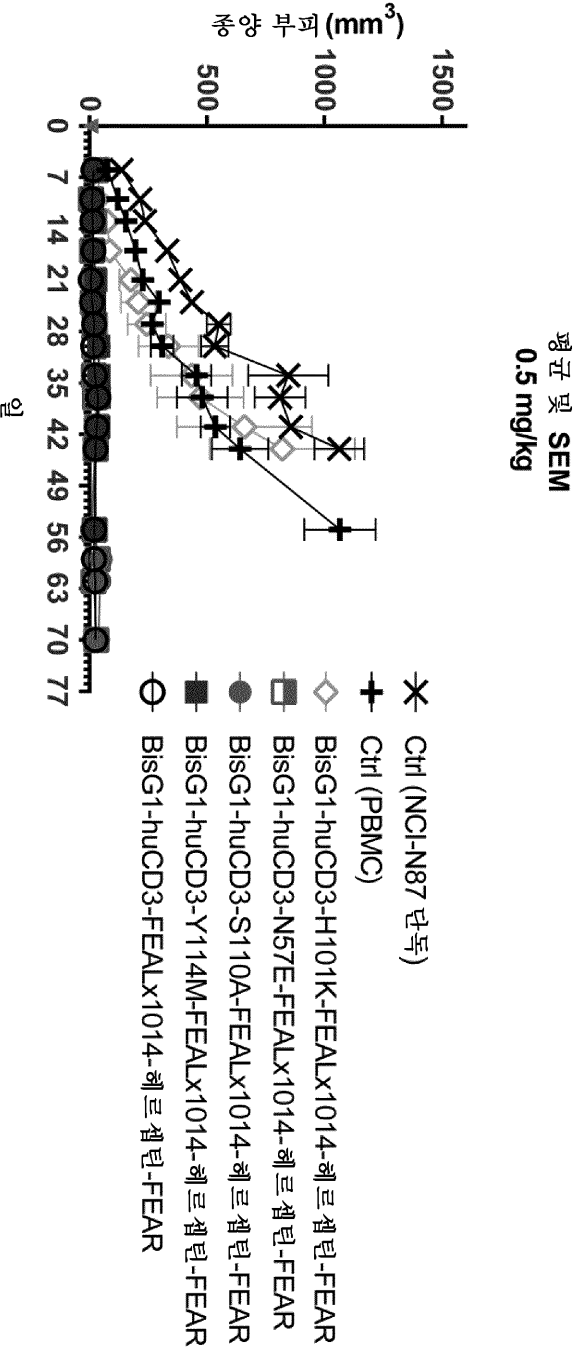
도면7



도면8a

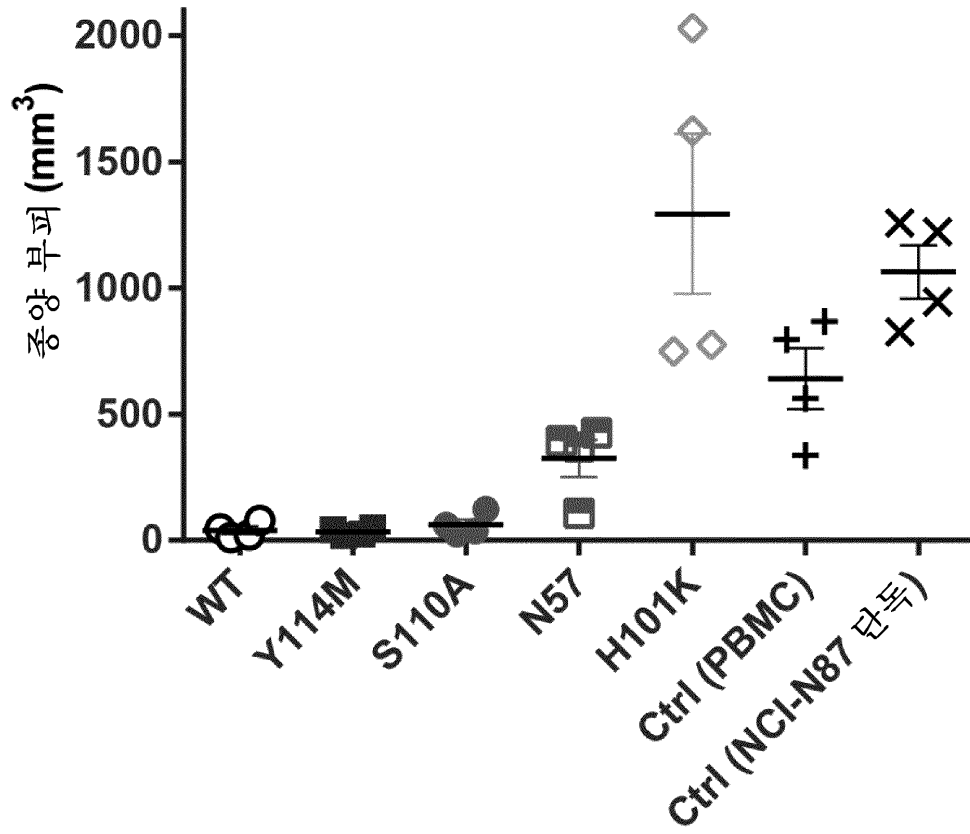


도면8b

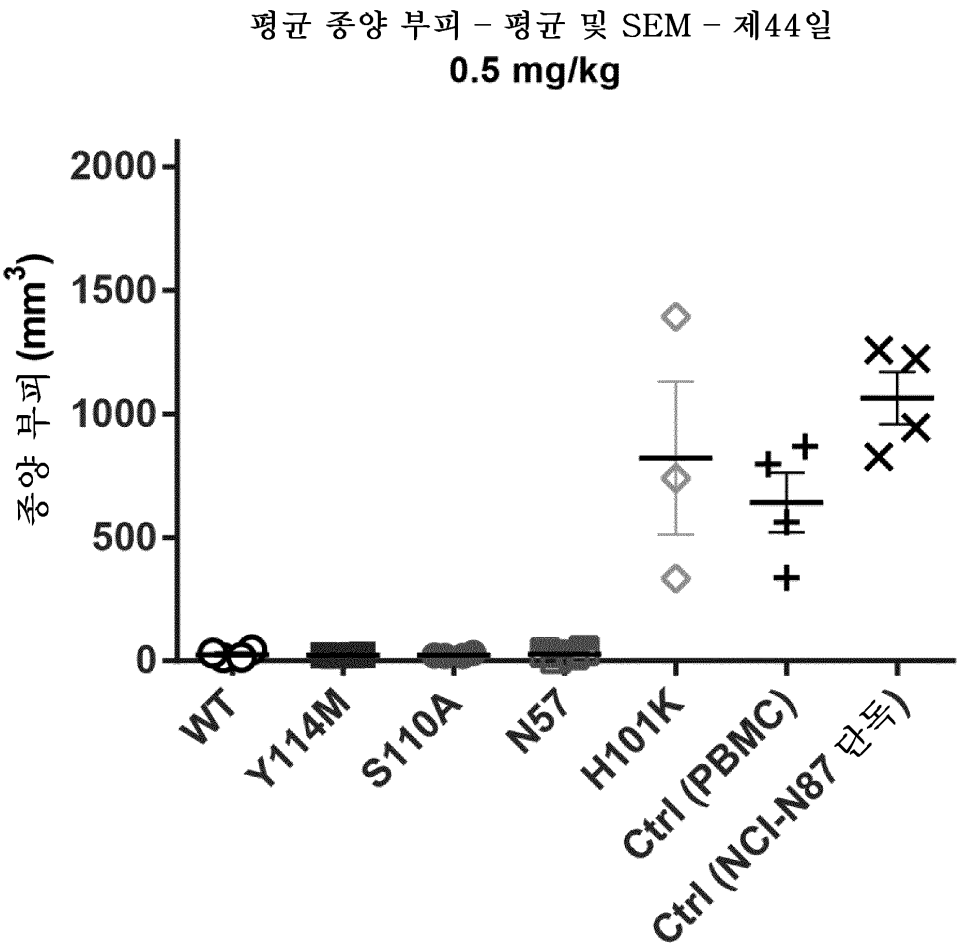


도면8c

평균 종양 부피 - 평균 및 SEM - 제44일
0.05 mg/kg



도면8d



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Genmab A/S

<120> Humanized or chimeric CD3 antibodies

<130> P/0091-W0

<160> 411

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 1

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala

1 5

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 2

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 3

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 4

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 4

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 5

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 5

Gly Ala Ala Gly Thr Gly Ala Ala Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly
1 5 10 15

Ala Ala Thr Cys Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Cys Thr

20 25 30

Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Gly Ala
35 40 45

Thr Cys Thr Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr
50 55 60

Gly Thr Gly Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Thr
65 70 75 80

Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Ala Ala Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys

85 90 95

Gly Cys Cys Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Gly Cys
100 105 110

Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Gly Cys Ala Ala
115 120 125

Ala Gly Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly Gly Gly Thr Gly
130 135 140

Gly Cys Cys Cys Gly Gly Ala Thr Cys Ala Gly Ala Ala Gly Cys Ala

145 150 155 160
 Ala Gly Thr Ala Cys Ala Ala Cys Ala Ala Thr Thr Ala Cys Gly Cys
 165 170 175
 Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys Thr Ala Cys Gly Cys Cys Gly Ala Cys
 180 185 190
 Ala Gly Cys Gly Thr Gly Ala Ala Gly Gly Ala Cys Cys Gly Gly Thr
 195 200 205
 Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Gly Cys Cys Gly Gly Gly Ala

 210 215 220
 Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Cys
 225 230 235 240
 Cys Thr Gly Thr Ala Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala
 245 250 255
 Ala Cys Ala Ala Cys Cys Thr Gly Ala Ala Ala Ala Cys Cys Gly Ala
 260 265 270
 Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Ala Thr Gly Thr Ala Cys

 275 280 285
 Thr Ala Cys Thr Gly Cys Gly Thr Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Gly
 290 295 300
 Gly Cys Ala Ala Cys Thr Thr Cys Gly Gly Cys Ala Ala Cys Ala Gly
 305 310 315 320
 Cys Thr Ala Thr Gly Thr Gly Thr Cys Thr Thr Gly Gly Thr Thr Thr
 325 330 335
 Gly Cys Cys Thr Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly

 340 345 350
 Gly Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr
 355 360 365
 Gly Thr Cys Thr Ala Gly Cys
 370 375
 <210> 6
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 6

Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr

1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<

400> 7

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 8

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 8

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 9

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 9

Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly Thr Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Cys

1 5 10 15

Ala Gly Gly Ala Ala Cys Cys Cys Ala Gly Cys Thr Thr Thr Thr Cys

20 25 30

Cys Gly Thr Gly Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys

35 40 45

Ala Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr

50 55 60

Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys Ala Gly Gly

65 70 75 80

Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Gly Cys

85 90 95

Ala Ala Cys Thr Ala Cys Gly Cys Cys Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly

100 105 110

Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys Ala Cys Cys Cys Gly Gly

115 120 125

Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Thr Thr Thr Ala Gly Ala Gly Gly Ala

130 135 140

Cys Thr Gly Ala Thr Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala

145 150 155 160

Ala Cys Ala Ala Gly Ala Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly

165 170 175

Cys Gly Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Ala Thr Thr Cys

180 185 190

Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Gly

195 200 205
 Gly Ala Gly Ala Thr Ala Ala Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr
 210 215 220
 Gly Ala Cys Ala Ala Thr Cys Ala Cys Thr Gly Gly Cys Gly Cys Cys
 225 230 235 240

Cys Ala Gly Gly Cys Thr Gly Ala Cys Gly Ala Cys Gly Ala Gly Ala
 245 250 255
 Gly Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys Thr Thr Thr Thr Gly Cys Gly Cys
 260 265 270
 Cys Cys Thr Gly Thr Gly Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys
 275 280 285
 Cys Thr Gly Thr Gly Gly Gly Thr Gly Thr Thr Cys Gly Gly Cys Gly
 290 295 300

Gly Ala Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys
 305 310 315 320
 Ala Gly Thr Gly Cys Thr Gly
 325

<210> 10

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 10

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
 20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
 35 40 45
 Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80
Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 11

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ N/A

<400> 11

Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly Thr Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Cys

1 5 10 15

Ala Gly Gly Ala Ala Cys Cys Cys Ala Gly Cys Thr Thr Thr Thr Cys

20 25 30

Cys Gly Thr Gly Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys

35 40 45

Ala Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr

50 55 60

Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys Ala Gly Gly

65 70 75 80

Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Gly Cys

85 90 95

Ala Ala Cys Thr Ala Cys Gly Cys Cys Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly

100 105 110

Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Gly Gly

115 120 125

Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Thr Thr Thr Ala Gly Ala Gly Gly Ala

130 135 140

Cys Thr Gly Ala Thr Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala

145 150 155 160

Ala Cys Ala Ala Gly Ala Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly

165 170 175
Cys Gly Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Ala Thr Thr Cys

180 185 190
Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Gly

195 200 205
Gly Ala Gly Ala Thr Ala Ala Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr
210 215 220

Gly Ala Cys Ala Ala Thr Cys Ala Cys Thr Gly Gly Cys Gly Cys Cys

225 230 235 240
Cys Ala Gly Gly Cys Thr Gly Ala Cys Gly Ala Cys Gly Ala Gly Ala

245 250 255
Gly Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys Thr Thr Thr Thr Gly Cys Gly Cys
260 265 270

Cys Cys Thr Gly Thr Gly Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys
275 280 285

Cys Thr Gly Thr Gly Gly Gly Thr Gly Thr Thr Cys Gly Gly Cys Gly

290 295 300
Gly Ala Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys

305 310 315 320
Cys Gly Thr Cys Cys Thr Ala

325

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 12

Gly Phe Thr Phe Ala Thr Tyr Ala

1 5

<210> 13

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400

> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 14

Gly Phe Thr Phe Cys Thr Tyr Ala

1 5

<210> 15

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 16

Gly Phe Thr Phe Asp Thr Tyr Ala

1 5

<210> 17

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 17

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

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

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

<210> 18

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> N/A

<400> 18

Gly Phe Thr Phe Phe Thr Tyr Ala

1 5

<210> 19

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 19

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

1 5 10 15

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 20

Gly Phe Thr Phe Gly Thr Tyr Ala

1 5

<210> 21

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 21

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

1 5 10 15

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

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 22

Gly Phe Thr Phe His Thr Tyr Ala

1 5

<210> 23

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 23

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 24

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 24

Gly Phe Thr Phe Lys Thr Tyr Ala

1 5

<210> 25

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 25

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 26

Gly Phe Thr Phe Leu Thr Tyr Ala

1 5

<210> 27

<211> 125

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 28

Gly Phe Thr Phe Pro Thr Tyr Ala

1 5

<210> 29

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 29

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Pro Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> N/A
<400> 30
Gly Phe Thr Phe Gln Thr Tyr Ala
1 5
<210> 31
<211> 125
<212> PRT
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> N/A
<400> 31
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gln Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

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

115 120 125

<210> 32

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 32

Gly Phe Thr Phe Arg Thr Tyr Ala

1 5

<210> 33

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 34

Gly Phe Thr Phe Thr Thr Tyr Ala

1 5

<210> 35

<211> 125

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 36

Gly Phe Thr Phe Val Thr Tyr Ala

1 5

<210> 37

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 37

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Val Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 38

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 38

Gly Phe Thr Phe Trp Thr Tyr Ala

1 5

<210> 39

<211> 125

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 39

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Trp Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 40

Gly Phe Thr Phe Asn Ala Tyr Ala

1 5

<210> 41

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 41

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ala Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 42

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 42

Gly Phe Thr Phe Asn Cys Tyr Ala

1 5

<210> 43

<211> 125

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 43

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Cys Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 44

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 44

Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Ala

1 5

<210> 45

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 46

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 46

Gly Phe Thr Phe Asn Glu Tyr Ala

1 5

<210> 47

<211> 125

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 47

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

115 120 125

<210> 48

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 48

Gly Phe Thr Phe Asn Phe Tyr Ala

1 5

<210> 49

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 49

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Phe Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 50

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 50

Gly Phe Thr Phe Asn His Tyr Ala

1 5

<210> 51

<211> 125

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 51

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn His Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 52

Gly Phe Thr Phe Asn Leu Tyr Ala

1 5

<210> 53

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 53

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Leu Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 54

Gly Phe Thr Phe Asn Met Tyr Ala

1 5

<210> 55

<211> 125

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 55

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

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

115 120 125

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 56

Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Ala

1 5

<210> 57

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 57

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 58

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 58

Gly Phe Thr Phe Asn Pro Tyr Ala

1 5

<210> 59

<211> 125

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 59

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Pro Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 60

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 60

Gly Phe Thr Phe Asn Gln Tyr Ala

1 5

<210> 61

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 61

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Gln Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 62
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> N/A
<400> 62
Gly Phe Thr Phe Asn Trp Tyr Ala
1 5
<210> 63
<211> 125
<212> PRT
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> N/A
<400> 63
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Trp Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 64

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 64

Gly Phe Thr Phe Asn Tyr Tyr Ala

1 5

<210> 65

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 65

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Tyr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 66

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 66

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Ala Ala

1 5

<210> 67

<211> 125

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 68

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 68

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Cys Ala

1 5

<210> 69

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 70

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 70

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Phe Ala

1 5

<210> 71

<211> 125

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 72

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 72

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Gly Ala

1 5

<210> 73

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 74

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 74

Gly Phe Thr Phe Asn Thr His Ala

1 5

<210> 75

<211> 125

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 75

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr His

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 76

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 76

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Ile Ala

1 5

<210> 77

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 77

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Ile

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125
<210> 78

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 78

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Lys Ala

1 5

<210> 79

<211> 125

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 79

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Lys

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 80

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 80

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Leu Ala

1 5

<210> 81

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 81

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 82

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 82

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Met Ala

1 5

<210> 83

<211> 125

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 83

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Met

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

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

115 120 125

<210> 84

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 84

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Asn Ala

1 5

<210> 85

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 85

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

1 5 10 15

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

20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
 Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85

90

95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100

105

110

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

115

120

125

<210> 86

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 86

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Pro Ala

1

5

<210> 87

<211> 125

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 87

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

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Pro

20

25

30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

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

50

55

60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65

70

75

80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85

90

95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100

105

110

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

115

120

125

<210> 88

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 88

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Gln Ala

1

5

<210> 89

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 89

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

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Gln

20

25

30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

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

50

55

60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65

70

75

80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85

90

95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100

105

110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 90
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> N/A
<400> 90
Gly Phe Thr Phe Asn Thr Arg Ala
1 5
<210> 91
<211> 125
<212> PRT
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> N/A
<400> 91
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Arg
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 92

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 92

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Ser Ala

1 5

<210> 93

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 93

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 94

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 94

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Thr Ala

1 5

<210> 95

<211> 125

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 95

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 96

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 96

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Val Ala

1 5

<210> 97

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 97

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Val

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 98

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Trp Ala

1 5

<210> 99

<211> 125

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 99

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Trp

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 100

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 100

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Ala Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 101

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 101

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 102

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 102

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Cys Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 103

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 103

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Cys Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 104

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 104

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asp Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 105

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 105

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125
<210> 106

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 106

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Glu Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 107

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 107

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Glu Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 108

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 108

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Phe Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 109

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 109

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Phe Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 110

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Gly Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 111

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 111

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

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

115 120 125

<210> 112

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 112

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Ile Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 113

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 113

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Ile Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
 Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 114

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 114

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Lys Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 115

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 115

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100

105

110

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

115

120

125

<210> 116

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 116

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Leu Tyr Ala Thr

1

5

10

<210> 117

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 117

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

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20

25

30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Leu Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50

55

60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65

70

75

80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85

90

95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100

105

110

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

115 120 125

<210> 118

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 118

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Met Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 119

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 119

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Met Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 120

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 120

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Pro Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 121

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 121

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Pro Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 122

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 122

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Gln Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 123

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 123

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Gln Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 124

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 124

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Arg Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 125

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 125

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 126

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 126

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Thr Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 127

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 127

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 128

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 128

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Val Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 129

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 129

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Val Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 130

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 130

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Trp Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 131

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 131

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Trp Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 132

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 132

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Tyr Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 133

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 133

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Tyr Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 134

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 134

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Cys Thr

1 5 10

<210> 135

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 135

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Cys Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 136

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Asp Thr

1 5 10

<210> 137

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 137

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 138

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 138

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Glu Thr

1 5 10

<210> 139

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 139

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp

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

115 120 125

<210> 140

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 140

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Phe Thr

1 5 10

<210> 141

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 141

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85

90

95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100

105

110

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

115

120

125

<210> 142

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 142

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Gly Thr

1

5

10

<210> 143

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 143

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

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20

25

30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

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

50

55

60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65

70

75

80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85

90

95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 144

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 144

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr His Thr

1 5 10

<210> 145

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 145

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr His Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 146

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 146

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ile Thr

1 5 10

<210> 147

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 147

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 148

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 148

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Lys Thr

1 5 10

<210> 149

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 149

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 150

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 150

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Leu Thr

1 5 10

<210> 151

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 151

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 152

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 152

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Met Thr

1 5 10

<210> 153

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 153

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Met Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 154

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 154

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Asn Thr

1 5 10

<210> 155

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 155

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 156

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 156

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Pro Thr

1 5 10

<210> 157

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 157

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Pro Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 158

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 158

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Gln Thr

1 5 10

<210> 159

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 159

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 160

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 160

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Arg Thr

1 5 10

<210> 161

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 161

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125
<210> 162

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 162

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ser Thr

1 5 10

<210> 163

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 163

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 164

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 164

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Val Thr

1 5 10

<210> 165

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 165

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Val Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 166

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 166

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Trp Thr

1 5 10

<210> 167

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 167

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp

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

115 120 125

<210> 168

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 168

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Tyr Thr

1 5 10

<210> 169

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 169

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 170

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 170

Val Arg Ala Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 171

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 171

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg Ala Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

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

115 120 125

<210> 172

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 172

Val Arg Cys Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 173

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 173

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg Cys Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 174

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 174

Val Arg Phe Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 175

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 175

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg Phe Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 176

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 176

Val Arg Gly Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 177

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 177

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg Gly Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 178

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 178

Val Arg Ile Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 179

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 179

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg Ile Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 180

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 180

Val Arg Lys Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 181

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 181

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg Lys Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 182

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 182

Val Arg Leu Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 183

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 183

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg Leu Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 184

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 184

Val Arg Asn Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 185

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 185

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg Asn Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 186

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 186

Val Arg Pro Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 187

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 187

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg Pro Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 188

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 188

Val Arg Gln Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 189

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 189

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg Gln Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 190

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 190

Val Arg Arg Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 191

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 191

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 192

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 192

Val Arg Ser Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 193

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 193

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

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg Ser Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 194

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 194

Val Arg Thr Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 195

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 195

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

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

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 196

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 196

Val Arg Val Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10 15

<210> 197

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 197

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

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg Val Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 198

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 198

Val Arg Trp Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 199

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 199

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg Trp Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 200

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 200

Val Arg Tyr Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 201

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 201

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

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg Tyr Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	125
<210> 202		
<211> 16		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> N/A		
<400> 202		
Val Arg His Gly Asn Phe Ala Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr		

1	5	10	15
<210> 203			
<211> 125			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> N/A			
<400> 203			
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr			
20	25	30	
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	

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

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

115 120 125

<210> 204

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 204

Val Arg His Gly Asn Phe Cys Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 205

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 205

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Cys Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 206

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 206

Val Arg His Gly Asn Phe Glu Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 207

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 207

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Glu Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 208

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 208

Val Arg His Gly Asn Phe Phe Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 209

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 209

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Phe Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 210

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 210

Val Arg His Gly Asn Phe His Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 211

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 211

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe His Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 212

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 212

Val Arg His Gly Asn Phe Ile Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 213

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 213

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

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Ile Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 214

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 214

Val Arg His Gly Asn Phe Leu Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 215

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 215

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Leu Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 216

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 216

Val Arg His Gly Asn Phe Met Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 217

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 217

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

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Met Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 218

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 218

Val Arg His Gly Asn Phe Asn Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 219

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 219

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

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

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

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 220

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 220

Val Arg His Gly Asn Phe Pro Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 221

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 221

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

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

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

<210> 222

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 222

Val Arg His Gly Asn Phe Gln Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 223

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 223

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gln Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 224

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 224

Val Arg His Gly Asn Phe Arg Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 225

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 225

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60
 Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
 65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Arg Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 226

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 226

Val Arg His Gly Asn Phe Ser Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 227

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 227

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

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

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 228

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 228

Val Arg His Gly Asn Phe Thr Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10 15

<210> 229

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 229

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

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
 65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Thr Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 230

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 230

Val Arg His Gly Asn Phe Val Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 231

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 231

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Val Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	125
<210> 232		
<211> 16		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> N/A		
<400> 232		
Val Arg His Gly Asn Phe Trp Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr		
1	5	10 15
<210> 233		
<211> 125		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> N/A		
<400> 233		
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr		
20	25	30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
50	55	60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser		
65	70	75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Trp Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe		
100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		

115 120 125

<210> 234

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 234

Val Arg His Gly Asn Phe Tyr Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 235

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 235

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Tyr Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 236

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 236

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 237

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 237

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ala Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 238

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 238

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Cys Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 239

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 239

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Cys Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 240

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 240

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Glu Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 241

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 241

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Glu Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 242

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 242

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Phe Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 243

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 243

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Phe Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 244

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 244

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Gly Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 245

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 245

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Gly Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 246

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 246

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val His Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 247

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 247

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val His Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 248

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 248

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Lys Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 249

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 249

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Lys Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 250

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 250

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Leu Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 251

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 251

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 252

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 252

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Asn Trp Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 253

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 253

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

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Asn Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 254

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 254

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Pro Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 255

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 255

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

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

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 256

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 256

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Gln Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10 15

<210> 257

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 257

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

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Gln Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 258

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 258

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Arg Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 259

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 259

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Arg Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 260

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 260

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Thr Trp Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 261

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 261

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

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Thr Trp Phe

100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	125
<210> 262		
<211> 16		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> N/A		
<400> 262		
Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Trp Trp Phe Ala Tyr		

1	5	10	15
<210> 263			
<211> 125			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> N/A			
<400> 263			
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr			
20	25	30	
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp			
50	55	60	
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser			
65	70	75	80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr			
85	90	95	
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Trp Trp Phe			
100	105	110	
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			

115 120 125

<210> 264

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 264

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Tyr Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 265

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 265

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Tyr Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 266

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 266

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Ala

1 5 10 15

<210> 267

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 267

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 268

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 268

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Cys

1 5 10 15

<210> 269

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 269

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 270

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 270

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Glu

1 5 10 15

<210> 271

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 271

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Glu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 272

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 272

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Phe

1 5 10 15

<210> 273

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 273

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

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 274

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 274

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Gly

1 5 10 15

<210> 275

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 275

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 276

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 276

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala His

1 5 10 15

<210> 277

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 277

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 278

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 278

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Ile

1 5 10 15

<210> 279

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 279

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

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

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

Ala Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 280

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 280

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Lys

1 5 10 15

<210> 281

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 281

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Lys Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 282

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 282

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Leu

1 5 10 15

<210> 283

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 283

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 284

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 284

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Met

1 5 10 15

<210> 285

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 285

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60
 Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
 65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
 100 105 110
 Ala Met Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 286

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 286

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Asn

1 5 10 15

<210> 287

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 287

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

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

Ala Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 288

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 288

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Pro
 1 5 10 15

<210> 289

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 289

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

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
 65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 290

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 290

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Gln

1 5 10 15

<210> 291

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 291

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100	105	110
Ala Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	125
<210> 292		
<211> 16		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> N/A		
<400> 292		
Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Arg		
1	5	10 15
<210> 293		
<211> 125		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> N/A		
<400> 293		
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr		
20	25	30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
50	55	60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser		
65	70	75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe		
100	105	110
Ala Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		

115 120 125

<210> 294

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 294

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Ser

1 5 10 15

<210> 295

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 295

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 296

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 296

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Thr

1 5 10 15

<210> 297

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 297

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 298

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 298

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Val

1 5 10 15

<210> 299

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 299

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 300

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 300

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Trp

1 5 10 15

<210> 301

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 301

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 302

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 302

Thr Gly Ala Val Thr Ala Ser Asn Tyr

1 5

<210> 303

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 303

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 304

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N/A

<400> 304

Thr Gly Ala Val Thr Asp Ser Asn Tyr

1 5

<210> 305

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 305

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 306

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 306

Thr Gly Ala Val Thr Glu Ser Asn Tyr

1 5

<210> 307

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 307

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

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

85 90 95
 Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 308

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 308

Thr Gly Ala Val Thr Phe Ser Asn Tyr

1 5

<210> 309

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 309

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Phe Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80
Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 310

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 310

Thr Gly Ala Val Thr Gly Ser Asn Tyr

1 5

<210> 311

<211> 109

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 311

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 312

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N/A

<400> 312

Thr Gly Ala Val Thr His Ser Asn Tyr

1

5

<210> 313

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 313

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1

5

10

15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr His Ser

20

25

30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35

40

45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50

55

60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65

70

75

80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85

90

95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 314

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 314

Thr Gly Ala Val Thr Lys Ser Asn Tyr

1 5

<210> 315

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 315

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Lys Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 316

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 316

Thr Gly Ala Val Thr Leu Ser Asn Tyr

1 5
 <210> 317
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> N/A
 <400> 317
 Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

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

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

<210> 318
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> N/A
 <400> 318
 Thr Gly Ala Val Thr Met Ser Asn Tyr

1 5
 <210> 319
 <211> 109
 <212>
 > PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 319

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 320

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N/A

<400> 320

Thr Gly Ala Val Thr Asn Ser Asn Tyr

1 5

<210> 321

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 321

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 322

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 322

Thr Gly Ala Val Thr Pro Ser Asn Tyr

1 5

<210> 323

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 323

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 324

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 324

Thr Gly Ala Val Thr Gln Ser Asn Tyr

1 5

<210> 325

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 325

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85

90

95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 326

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 326

Thr Gly Ala Val Thr Arg Ser Asn Tyr

1

5

<210> 327

<211> 109

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 327

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1

5

10

15

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

20

25

30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35

40

45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50

55

60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65

70

75

80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85

90

95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 328

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N/A

<400> 328

Thr Gly Ala Val Thr Val Ser Asn Tyr

1 5

<210> 329

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 329

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 330

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 330

Thr Gly Ala Val Thr Tyr Ser Asn Tyr

1 5

<210> 331

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 331

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Tyr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 332

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 332

Ala Ala Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 333

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 333

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

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

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

<210> 334

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 334

Ala Cys Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1	5
---	---

<210> 335

<211> 109

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 335

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

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

<210> 336

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N/A

<400> 336

Ala Asp Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 337

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 337

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
 20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Asp Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 338

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 338

Ala Glu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 339

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 339

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80
Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Glu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 340

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 340

Ala Phe Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 341

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 341

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Phe Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 342

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 342

Ala Gly Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 343

<211> 109

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 343

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50

55

60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Gly Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 344

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N/A

<400> 344

Ala Ile Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 345

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 345

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Ile Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 346

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 346

Ala Lys Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5
 <210> 347
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> N/A
 <400> 347
 Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
 20 25 30
 Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
 35 40 45
 Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
 65 70 75 80
 Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Trp Tyr Ser Asn

85 90 95
 Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 348
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> N/A
 <400> 348

Ala Met Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
 1 5

<210> 349
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 349

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

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

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

<210> 350

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 350

Ala Asn Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 351

<211> 109

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 351

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Asn Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 352

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N/A

<400> 352

Ala Pro Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 353

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 353

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

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

100 105

<210> 354

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 354

Ala Arg Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 355

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 355

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 356

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 356

Ala Ser Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 357

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 357

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Ser Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 358

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 358

Ala Thr Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 359

<211> 109

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 359

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Thr Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 360

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N/A

<400> 360

Ala Val Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 361

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 361

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Val Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 362

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 362

Ala Trp Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 363

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 363

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Trp Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 364

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 364

Ala Tyr Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 365

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 365

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

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

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

<210> 366

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 366

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Asp Trp Val

1 5

<210> 367

<211> 109

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 367

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
 20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Asp Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 368

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N/A

<400> 368

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Glu Trp Val

1 5

<210> 369

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 369

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

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

100 105

<210> 370

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 370

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Phe Trp Val

1 5

<210> 371

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 371

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Phe Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 372

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 372

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Gly Trp Val

1 5

<210> 373

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 373

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20

25

30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35

40

45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50

55

60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85

90

95

Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 374

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 374

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val

1 5

<210> 375

<211> 109

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 375

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 376

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N/A

<400> 376

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Lys Trp Val

1 5

<210> 377

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 377

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Lys Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 378

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 378

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Met Trp Val

1 5

<210> 379

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 379

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Met Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 380

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 380

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Asn Trp Val

1 5

<210> 381

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 381

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

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

<210> 382

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 382

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Pro Trp Val

1 5

<210> 383

<211> 109

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 383

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

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Pro Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 384

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N/A

<400> 384

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Gln Trp Val

1 5

<210> 385

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 385

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85

90

95

Gln Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 386

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 386

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Ser Trp Val

1

5

<210> 387

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 387

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1

5

10

15

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

20

25

30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35

40

45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50

55

60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65

70

75

80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85

90

95

Ser Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 388

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 388

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Thr Trp Val

1 5

<210> 389

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 389

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 390

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 390

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Val Trp Val

1 5

<210> 391

<211> 109

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 391

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Val Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 392

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N/A

<400> 392

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Trp Trp Val

1 5

<210> 393

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 393

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Trp Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 394

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 394

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Tyr Trp Val

1 5

<210> 395

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 395

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80
Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Tyr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105
<210> 396
<211> 252
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 396
Lys Thr Thr Gln Pro Asn Ser Met Glu Ser Asn Glu Glu Glu Pro Val
1 5 10 15
His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp Tyr Ile His
20 25 30
Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val Ile His Gly
35 40 45
Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala Ile Ala Glu
50 55 60
Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr Leu Arg Asp
65 70 75 80
Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Pro Leu Ala Gly Gly Thr Ser Tyr
85 90 95

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

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

Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
225 230 235 240
Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
245 250

<210> 397

<211> 288

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 397

Gly Val Ser Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Val Ala Lys Arg Gly Gln Asp
1 5 10 15
Val Ala Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His Val Ser Leu Phe Trp
20 25 30

Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe Leu Thr Tyr Phe Gln
35 40 45
Asn Glu Ala Gln Leu Asp Lys Ser Gly Leu Pro Ser Asp Arg Phe Phe

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

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

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

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

<210> 398

<211> 150

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 398

Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg Val Phe Val Asn Cys

1 5 10 15

Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val Gly Thr Leu Leu Ser

20 25 30

Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile Leu Asp Pro Arg Gly

35 40 45

Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys Asp Lys Glu Ser Thr

50 55 60

Val Gln Val His Tyr Arg Met Cys Gln Ser Cys Val Glu Leu Asp Pro

65 70 75 80

Ala Thr Val Ala Gly Ile Ile Val Thr Asp Val Ile Ala Thr Leu Leu

85 90 95

Leu Ala Leu Gly Val Phe Cys Phe Ala Gly His Glu Thr Gly Arg Leu

100 105 110

Ser Gly Ala Ala Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg Asn Asp Gln Val Tyr

115 120 125

Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr Ser His Leu Gly Gly

130 135 140

Asn Trp Ala Arg Asn Lys

145 150

<210> 399

<211> 186

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 399

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp
35 40 45
Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys
50 55 60
Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg
65 70 75 80
Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg
85 90 95
Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met Ser Val Ala Thr Ile
100 105 110
Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu Leu Leu Leu Val Tyr
115 120 125
Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys Pro Val Thr Arg Gly
130 135 140
Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn Lys Glu Arg Pro Pro
145 150 155 160
Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg Lys Gly Gln Arg Asp
165 170 175
Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile
180 185
<210> 400
<211> 160
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 400
Gln Ser Ile Lys Gly Asn His Leu Val Lys Val Tyr Asp Tyr Gln Glu
1 5 10 15
Asp Gly Ser Val Leu Leu Thr Cys Asp Ala Glu Ala Lys Asn Ile Thr
20 25 30
Trp Phe Lys Asp Gly Lys Met Ile Gly Phe Leu Thr Glu Asp Lys Lys
35 40 45
Lys Trp Asn Leu Gly Ser Asn Ala Lys Asp Pro Arg Gly Met Tyr Gln

50 55 60
Cys Lys Gly Ser Gln Asn Lys Ser Lys Pro Leu Gln Val Tyr Tyr Arg
65 70 75 80
Met Cys Gln Asn Cys Ile Glu Leu Asn Ala Ala Thr Ile Ser Gly Phe

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

145 150 155 160
<210> 401
<211> 143
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 401

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

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
50 55 60
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Gln
65 70 75 80
Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
85 90 95
Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg

100 105 110
 Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
 115 120 125
 Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 130 135 140
 <210> 402
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> N/A
 <400> 402
 Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
 1 5 10 15
 Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25 30
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
 35 40 45
 Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
 50 55 60
 Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 65 70 75 80
 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg
 85 90 95
 Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 100 105 110
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
 115 120 125
 Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 130 135 140
 Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
 145 150 155 160

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
165 170 175
Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
180 185 190
Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
195 200 205
Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
210 215 220
Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
225 230 235 240
Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255
<210> 403
<211> 177
<212> PRT
<213> macaca fascicularis
<400> 403
Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Gln
1 5 10 15
Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Ser Gln His Leu
20 25 30
Gly Ser Glu Ala Gln Trp Gln His Asn Gly Lys Asn Lys Glu Asp Ser
35 40 45
Gly Asp Arg Leu Phe Leu Pro Glu Phe Ser Glu Met Glu Gln Ser Gly
50 55 60
Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Asn Pro Glu Asp Ala Ser His
65 70 75 80
His Leu Tyr Leu Lys Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp
85 90 95
Val Met Ala Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Leu
100 105 110
Gly Leu Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys

115 120 125
Ala Lys Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly
130 135 140

Gln Asn Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro
145 150 155 160
Ile Arg Lys Gly Gln Gln Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg
165 170 175
Ile

<210> 404

<211> 177

<212> PRT

<213> Macaca mulatta

<400> 404

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr Gln Thr Pro Tyr His
1 5 10 15
Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Ser Gln His Leu

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

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

Gln Asn Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro

145 150 155 160

Ile Arg Lys Gly Gln Gln Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg

165 170 175

Ile

<210> 405

<211> 125

<212> PRT

<213> Mus Musculus

<400> 405

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Ile

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 406

<211> 109

<212> PRT

<213> Mus Musculus

<400> 406

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80
Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105
<210> 407
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 407
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

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

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

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

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

<210> 408

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 408

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> 409

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 409

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Phe Glu 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 Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 410

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 410

Gly Cys Thr Thr Cys Gly Cys Gly Ala Thr Gly Thr Ala Cys Gly Gly

1 5 10 15

Gly Cys Cys Ala Gly Ala Thr Ala Thr Ala Cys

20 25

<210> 411

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N/A

<400> 411

Gly Gly Ala Thr Ala Cys Cys Cys Cys Cys Thr Ala Gly Ala Gly Cys

1 5 10 15

Cys Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys

20 25 30

Thr Gly Cys Thr Ala Thr Gly Gly Cys

35 40