(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0032738
(43) 공개일자 2020년03월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/00 (2006.01) *C07K 14/705* (2006.01)
C07K 16/10 (2006.01) *C07K 16/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/00 (2013.01)
C07K 14/70503 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7006050
(22) 출원일자(국제) 2018년07월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년02월28일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/070640
(87) 국제공개번호 WO 2019/025391
국제공개일자 2019년02월07일
(30) 우선권주장
PCT/EP2017/069357 2017년07월31일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
인스티튜트 포 리서치 인 바이오메드슨
스위스, 씨에이치-6500 벨린조나, 비아 빈센조 벨라 6
(72) 발명자
란차베키아, 안토니오
스위스 6948 포르자 비아 아이 론치 6
피코리, 루카
스위스 6500 벨린조나 비아 몬테 가기오 15에이
(74) 대리인
특허법인필앤온지

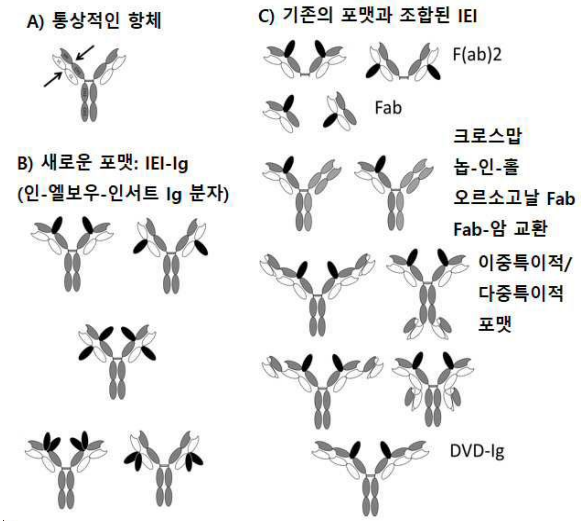
전체 청구항 수 : 총 70 항

(54) 발명의 명칭 **가변 및 불변 도메인 사이의 엘보우 영역에 기능성 도메인을 갖는 항체**

(57) 요 약

본 발명은 추가 기능성 도메인이 항체 또는 항원 결합 단편의 엘보우 영역에 삽입되는 조작된 항체 및 항원 결합 단편을 제공한다. 본 발명은 또한 이러한 항체 및 항원 결합 단편을 암호화하는 벡터와 같은 핵산 분자, 이러한 항체를 포함하는 숙주 세포 및 조성물, 항원 결합 단편 또는 핵산 분자 및 이의 용도를 제공한다. 예를 들어, 추가적 결합 부위 (특이성)가 항체 또는 항원 결합 단편의 엘보우 영역에 삽입되는 다중 특이적 항체 포맷이 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C07K 16/1018 (2013.01)
C07K 16/1027 (2013.01)
C07K 16/1282 (2013.01)
C07K 2317/569 (2013.01)
C07K 2317/60 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2318/10 (2013.01)
C07K 2319/01 (2013.01)
C07K 2319/30 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

제1 폴리펩타이드 사슬 및 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편에 있어서,

여기서 상기 제1 폴리펩타이드 사슬은 N- 에서 C- 말단 방향으로

(i) 하나 이상의 가변 도메인;

(ii) 기능성 도메인; 및

(iii) 하나 이상의 불변 도메인을 포함하며; 및

여기서 상기 제2 폴리펩타이드 사슬은 N- 에서 C- 말단 방향으로

(iv) 상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 가변 도메인과 항원 결합 부위를 형성하는 하나 이상의 가변 도메인;

(v) 선택적으로, 기능성 도메인; 및

(vi) 하나 이상의 불변 도메인을 포함하며,

상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 (ii) 기능성 도메인은 제2 폴리펩타이드 사슬의 단편을 포함하지 않으며, 상기 제2 폴리펩타이드 사슬의 (v) 선택적 기능성 도메인은 상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 단편을 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제2 폴리펩타이드 사슬은 (v) 기능성 도메인을 포함하지 않으며, 여기서 제2 폴리펩타이드 사슬의 가장 C-말단 가변 도메인의 C-말단은 제2 폴리펩타이드 사슬의 가장 N-말단 불변 도메인의 N-말단에 직접적으로 연결되는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 3

제1 폴리펩타이드 사슬 및 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편에 있어서,

여기서 상기 제1 폴리펩타이드 사슬은 N- 에서 C- 말단 방향으로

(i) 하나 이상의 가변 도메인;

(ii) 기능성 도메인; 및

(iii) 하나 이상의 불변 도메인을 포함하며; 및

여기서 상기 제2 폴리펩타이드 사슬은 N- 에서 C- 말단 방향으로

(iv) 상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 가변 도메인과 항원 결합 부위를 형성하는 하나 이상의 가변 도메인; 및

(v) 하나 이상의 불변 도메인을 포함하며,

상기 제2 폴리펩타이드 사슬의 가장 C-말단 가변 도메인의 C-말단은 제2 폴리펩타이드 사슬의 가장 N-말단 불변 도메인의 N-말단에 직접적으로 연결되는 것을 특징으로 하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서

(a) 제1 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 불변 도메인은 적어도 CH1 불변 도메인을 포함하는 중쇄 불변 도메인이며, 제1 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 가변 도메인은 중쇄 가변 도메인 VH이며, 제2 폴리펩타이드 사슬의

불변 도메인은 경쇄 불변 도메인 CL이며, 제2 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인 VL이며; 또는

(b) 제1 폴리펩타이드 사슬의 불변 도메인은 경쇄 불변 도메인 CL이며, 제1 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인 VL이며, 제2 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 불변 도메인은 적어도 CH1 불변 도메인을 포함하는 중쇄 불변 도메인이며, 제2 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 가변 도메인은 중쇄 가변 도메인 VH인

항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 CH1 도메인, 및 선택적으로 임의의 추가적 중쇄 불변 도메인은 γ, α, μ, ε 및 δ 종류(classes)로부터 선택된 것이며; 바람직하게 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4와 같은 γ 종류인 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 CL 도메인은 κ 및 λ 종류로부터 선택된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 재조합 항체 또는 항원 결합 단편인 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 (ii) 기능성 도메인 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드 사슬의 (v) 기능성 도메인은 링커가 아니며, 특히 GS-링커가 아닌 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 (ii) 기능성 도메인 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드 사슬의 (v) 기능성 도메인은 Ig-유사 도메인을 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 Ig-유사 도메인은 PD1, SLAM, CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD22, CD33, CD80, 또는 CD86, 바람직하게 CD4의 Ig-유사 도메인으로부터 선택된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 (ii) 기능성 도메인 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드 사슬의 (v) 기능성 도메인은 담체 도메인, 리포터 도메인, 태그, 국소화 도메인, (독립적) 결합 부위, 효소 또는 효소 도메인, 수용체 또는 이의 기능성 단편, 또는 리간드 또는 이의 기능성 단편을 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 (ii) 기능성 도메인 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드 사슬의 (v) 기능성 도메인은 담체 도메인을 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 담체 도메인은 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 약물 또는 영상화제에 대한 컨쥬게이션(conjugation)을 제공하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 (ii) 기능성 도메인 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드 사슬의 (v) 기능성 도메인은 리포터 도메인을 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 리포터 도메인은 GFP, YFP, RFP, CFP, 루시퍼라제, 베타-갈락토시다제 또는 퍼옥시다제를 코딩하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 16

제11항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 (ii) 기능성 도메인 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드 사슬의 (v) 기능성 도메인은 국소화 도메인을 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 17

제11항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 (ii) 기능성 도메인 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드 사슬의 (v) 기능성 도메인은 효소 또는 촉매 도메인과 같은 효소 도메인을 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 18

제11항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 (ii) 기능성 도메인 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드 사슬의 (v) 기능성 도메인은 태그를 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 태그는 친화성 태그, 가용화 태그, 크로마토그래피 태그, 에피토프 태그 또는 형광 태그인 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 20

제11항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 (ii) 기능성 도메인 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드 사슬의 (v) 기능성 도메인은 수용체 또는 이의 기능성 단편, 예를 들어 수용체의 Ig-유사 도메인을 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 기능성 도메인은 (i) PD1, SLAM, LAIR1, CTLA4, BTLA, TIM-3, TIGIT, CD200R1, 2B4 (CD244), TLT2, LILRB4, KIR2DL2, ICOS 또는 CD28로 이루어진 군으로부터 선택된 수용체, 또는 (ii) PD1, SLAM, LAIR1, CTLA4, BTLA, TIM-3, TIGIT, CD200R1, 2B4 (CD244), TLT2, LILRB4, KIR2DL2, ICOS 또는 CD28 수용체 중 어느 하나의 Ig-유사 도메인과 같은 수용체의 기능성 단편을 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 22

제11항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 (ii) 기능성 도메인 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드 사슬의 (v) 기능성 도메인은 리간드 또는 이의 기능성 단편을 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 리간드는 사이토카인 및/또는 PD1, SLAM, LAIR1, CTLA4, BTLA, TIM-3, TIGIT, CD200R1, 2B4 (CD244), TLT2, LILRB4, KIR2DL2, ICOS 또는 CD28의 리간드인 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 리간드는 PD-L1, PD-L2, B7-1, B7-2, B7-H4 (B7 유사체(homolog)), 갈렉틴-9(galectin-9), 폴리오바이러스 수용체 (PVR), OX-2 멤버 당단백질, CD48, B7-H3 (B7 유사체), MHCI, ICOS-L로 이루어진 군으로부터 선택된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 25

제22항에 있어서, 상기 리간드는 사이토카인의 SIS 패밀리, 사이토카인의 SIG 패밀리, 사이토카인의 SCY 패밀리, 혈소판 인자-4 수퍼패밀리 및 인터크린(intercrines), CC 케모카인 리간드 (CCL)-1 내지 -28, CXCL1-CXCL17, XCL1 (림포택틴-α) 및 XCL2 (림포택틴-β), 프랙탈카인(fractalkine) (또는 CX_3CL1); I형 IFN, II형 IFN, III형 IFN, 특히 IFN-α, IFN-β, IFN-ɣ, IFN-ε, IFN-κ, IFN-ω, IL10R2 (또한 소위 CRF2-4) 및 IFNLR1 (또한 소위 CRF2-12)와 같은 인터페론; IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, IL-34, IL-35, 및 IL-36과 같은 인터루킨; IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF, 및 인터페론-감마와 같은 림포카인; CD40LG (TNFSF5); CD70 (TNFSF7); EDA; FASLG (TNFSF6); LTA (TNFSF1); LTB (TNFSF3); TNF, TNFα, TNFSF4 (OX40L); TNFSF8 (CD153); TNFSF9; TNFSF10 (TRAIL); TNFSF11 (RANKL); TNFSF12 (TWEAK); TNFSF13; TNFSF13B; TNFSF14; TNFSF15; 및 TNFSF18과 같은 종양 괴사 인자; 및 CSF1 (대식세포 콜로니-자극 인자), CSF2 (GM-CSF), CSF3 (G-CSF), 뿐만 아니라 프로메가포이에틴(Promegapoietin)과 같은 합성 CSF와 같은 콜로니 자극 인자로 이루어진 군으로부터 선택된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 26

제11항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 (ii) 기능성 도메인 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드 사슬의 (v) 기능성 도메인은 (독립적) 결합 부위를 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 (독립적) 결합 부위는 결합 부위를 포함하는 수용체 또는 이의 기능성 단편, 결합 부위를 포함하는 리간드 또는 이의 기능성 단편, CD 분자 또는 이의 기능성 단편, 단일 사슬 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 항원 또는 이의 기능성 단편, 또는 결합 부위를 포함하는 태그를 포함하거나 또는 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 (독립적) 결합 부위는 단일 사슬 항체 (scFv 또는 VHH와 같은 단일 사슬 항체) 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 또는 이의 기능적 단편을 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기능성 도메인은 Ig-유사 도메인, svFv, VHH 또는 스트렙-태그를 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 기능성 도메인은 서열번호 13 내지 20 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열, 또는 80% 이상, 바람직하게 85% 이상, 더욱 바람직하게 90% 이상, 더욱 더 바람직하게 95% 이상 및 가장 바람직하게 98% 이상의 서열 상동성을 갖는 이의 기능적 서열 변이체를 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬은 (i) 하나의 단일 가변 도메인 (ii) 기능성 도메인의 N-말단을 포함하며, 제2 폴리펩타이드 사슬은 (iv) 하나의 단일 가변 도메인 (v) 선택적 기능성 도메인의 N-말단 또는 (vi) 하나 이상의 불변 도메인의 N-말단, 제1 폴리펩타이드 사슬의 (i) 가변 도메인과 함께 항원 결합 부위를 형성하는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (iv) 하나의 단일 가변 도메인을 포함하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬은 (i) 둘 이상의 가변 도메인 (ii) 기

능성 도메인의 N-말단을 포함하며, 상기 제2 폴리펩타이드 사슬은 (iv) 둘 이상의 가변 도메인 (v) 선택적 기능성 도메인의 N-말단 또는 (vi) 하나 이상의 불변 도메인의 N-말단, 제1 폴리펩타이드 사슬의 (i) 둘 이상의 가변 도메인과 함께 항원 결합 부위를 형성하는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (iv) 둘 이상의 가변 도메인을 포함하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬은 scFv 또는 단일 도메인 항체와 같은 단일 사슬 항체, 예를 들어 VHH, (i) 가장 N-말단 가변 도메인의 N-말단 및/또는 (iii) 가장 C-말단 불변 도메인의 C-말단을 포함하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 폴리펩타이드 사슬은 scFv 또는 단일 도메인 항체와 같은 단일 사슬 항체, 예를 들어 VHH, (i) 가장 N-말단 가변 도메인의 N-말단 및/또는 (vi) 가장 C-말단 불변 도메인의 C-말단을 포함하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬 및 제2 폴리펩타이드 사슬 각각은 하나의 단일 불변 도메인, 특히 CL 도메인 및 CH1 도메인을 각각 포함하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬 또는 상기 제2 폴리펩타이드 사슬은 하나의 단일 불변 도메인, 특히 CL 도메인을 포함하며; 및 제1 폴리펩타이드 사슬 또는 제2 폴리펩타이드 사슬 중 다른 것은 CH1 도메인 및 CH2 및/또는 CH3 도메인과 같은 하나 이상의 추가적 불변 도메인을 포함하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 Fc 모이어티 또는 Fc 영역을 포함하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드 사슬은 하나 이상의 링커를 포함하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드 사슬은 임의의 링커를 포함하지 않는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬은 V-D-CH1을 포함하거나 이로 구성되며, 여기서

V는 (i) 가변 도메인이며;

D는 (ii) 기능성 도메인이며; 및

CH1은 (iii) CH1 불변 도메인인

항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬은 V-D-CH1-CH2-CH3를 포함하거나 이로 구성되며, 여기서 CH2 및 CH3는 각각 CH2 불변 도메인 및 CH3 불변 도메인인 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 42

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬은 $(V)_A$-D-CH1를 포함하거나 이로 구성되며, A는 1 내지 5, 바람직하게 1 내지 4, 더욱 바람직하게 1 내지 3 및 더욱 더 바람직하게 1 또는 2의 정수이며, 여기서 상기 가변 도메인 V는 직접적으로 또는 링커를 통해 서로 연결될 수 있는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 43

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 폴리펩타이드 사슬은 V-CL을 포함하거나 이로 구성되며, 여기서

V는 (iv) 가변 도메인이며; 및

CL은 (vi) 불변 도메인인

항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 제2 폴리펩타이드 사슬은 $(V)_A$-CL을 포함하거나 이로 구성되며, A는 1 내지 5, 바람직하게 1 내지 4, 더욱 바람직하게 1 내지 3 및 더욱 더 바람직하게 1 또는 2인 정수이며, 여기서 상기 가변 도메인 V는 직접적으로 또는 링커를 통해 서로 연결될 수 있는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 폴리펩타이드 사슬의 (i) 가변 도메인은 서열번호 1, 5, 8 또는 10 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열, 또는 80% 이상, 바람직하게 85% 이상, 더욱 바람직하게 90% 이상, 더욱 더 바람직하게 95% 이상 및 가장 바람직하게 98% 이상의 서열 상동성을 갖는 이의 기능성 서열 변이체를 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 폴리펩타이드 사슬의 (iv) 가변 도메인은 서열번호 2, 6, 9 또는 11 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열, 또는 80% 이상, 바람직하게 85% 이상, 더욱 바람직하게 90% 이상, 더욱 더 바람직하게 95% 이상 및 가장 바람직하게 98% 이상의 서열 상동성을 갖는 이의 기능성 서열 변이체를 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 하나의 단일 또는 두 개의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 하나의 단일 또는 두 개의 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬 및 제2 폴리펩타이드 사슬은 이황화 결합을 통해 연결되고, 이에 따라 쌍(pair)을 형성하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 상기 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 두 개의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 두 개의 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 여기서 상기 두 개의 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 두 개의 제2 폴리펩타이드 사슬은 하나 이상의, 두 개와 같은, 이황화 결합을 통해 연결된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 각각의 특이성/항원에 대해 2가(bivalent)인 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 51

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 각각의 특이성 (항원)에 대해 1가(monovalent)인 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 52

제50항 또는 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제1 쌍의 하나 이상의 가변 도메인에 의해 형성된 항원 결합 부위(들) 및 상기 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제2 쌍의 하나 이상의 가변 도메인에 의해 형성된 항원 결합 부위(들)는 동일하거나 또는 상이한 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 2개 이상의 기능성 도메인을 포함하며, 이는 동일하거나 또는 상이할 수 있는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제1 및 제2 쌍을 형성하는 2개의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 2개의 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 여기서 상기 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제1 쌍은 하나 이상의 기능성 도메인(들)을 포함하며 및/또는 상기 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제2 쌍은 하나 이상의 기능성 도메인(들)을 포함하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 IgG-유사 항체, Fab 또는 $F(ab)_2$로부터 유래된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 둘 이상의 가변 도메인 (i) 및 (iv)은 단일클론 항체로부터 유도된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 가변 도메인 및/또는 불변 도메인은 인간 또는 인간화된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 (추가) 기능성 도메인(들)은 인간 또는 인간화된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬은 서열번호 53, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 68, 69 또는 70 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열, 또는 80% 이상, 바람직하게 85% 이상, 더욱 바람직하게 90% 이상, 더욱 더 바람직하게 95% 이상 및 가장 바람직하게 98% 이상의 서열 상동성을 갖는 이의 기능성 서열 변이체를 포함하거나 이로 구성되며, 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드 사슬은 서열번호 54, 57, 63, 또는 67 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열, 또는 80% 이상, 바람직하게 85% 이상, 더욱 바람직하게 90% 이상, 더욱 더 바람직하게 95% 이상 및 가장 바람직하게 98% 이상의 서열 상동성을 갖는 이의 기능성 서열 변이체를 포함하거나 이로 구성된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 서열번호 75 내지 92 또는 96 내지 112 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되지 않으며, 바람직하게 상기 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 서열번호 75 내지 95 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열을 포함하거나

이로 구성되지 않으며, 더욱 바람직하게 상기 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인은 서열번호 113 내지 130 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되지 않으며, 더욱 더 바람직하게 상기 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인은 서열번호 113 내지 133 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되지 않으며, 및 가장 바람직하게 상기 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 서열번호 75 내지 133 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되지 않는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오티드 및/또는 제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 제2 폴리펩타이드 사슬을 암호화하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는 핵산 분자.

청구항 62

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 제2 폴리펩타이드 사슬을 암호화는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 분자.

청구항 63

제61항 또는 제62항에 있어서, 상기 핵산 분자는 DNA 분자 또는 RNA 분자인 핵산 분자.

청구항 64

제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 65

제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자 또는 제64항에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 66

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편, 제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자, 제64항에 따른 벡터 또는 65항에 따른 숙주 세포를 포함하는 조성물.

청구항 67

a) 제1 폴리펩타이드 사슬 및 제2 폴리펩타이드 사슬을 암호화하는 제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 핵산 분자(들)를 도입(incorporating)함으로써 진핵생물 숙주 세포를 형질전환하는 단계;

b) 상기 핵산 분자가 발현되도록 적절한 조건 하에 숙주 세포를 배양하는 단계;

c) 상기 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬을 조합하여 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 형성을 유발(causing) 또는 허용(allowing)하는 단계; 및

d) 선택적으로, 배양 배지로부터 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 정제하는 단계를 포함하는

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 제조 방법.

청구항 68

의약(medicine) 용도를 위한 제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편, 제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자, 제64항에 따른 벡터, 제65항에 따른 숙주 세포, 또는 제66항에 따른 조성물.

청구항 69

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편, 제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자, 제64항에 따른 벡터, 제65항에 따른 숙주 세포, 또는 제66항에 따른 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 개체 내 질병 또는 질환을 예방 또는 치료하는 방법.

청구항 70

a) 다가(polyvalent) 항체에 항원의 결합을 허용하는 조건 하에 제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편과 항원을 배양하는 단계; 및

b) 항원-항체 결합을 검출하는 단계

를 포함하는 항원을 검출 또는 항원 결합을 정량하기 위한 분석법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 추가적 기능성 도메인, 예컨대 다중 특이적 항체 포맷을 갖는 조작된 항체의 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 추가적 기능성 도메인이 항체의 엘보우(elbow) 영역에 삽입되는 조작된 항체에 관한 것이다. 따라서, 예를 들어 추가적 결합 부위(특이성)가 항체의 엘보우 영역에 삽입되는 다중 특이적 항체 포맷이 제공된다.

배 경 기 술

[0002] 최근 몇 년간 하나의 항원 유형에 특이적으로 결합하는 IgG와 같은 고전적인 자연 발생 항체의 분자 공학(molecular engineering)에 기초하여 다양한 다중 특이적 항체 포맷이 등장하였다. IgG와 같은 고전적인 자연 발생 항체와 달리, 다중 특이적 항체는 둘 이상의 별개의 표적에 결합할 수 있어, 광범위한 응용을 제공한다.

[0003] 고전적인 자연 발생 항체는 4개의 폴리펩타이드쇄: 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 Y형 분자이다 (도 1A). 각각의 경쇄는 2개의 도메인, 즉 가변 또는 VL 도메인으로 알려진 N- 말단 도메인 및 불변 도메인 또는 CL로 알려진 C- 말단 도메인으로 구성된다. 각 중쇄는 항체의 종류에 따라 4개 또는 5개의 도메인으로 구성된다. 중쇄의 N-말단 도메인은 가변 또는 VH 도메인으로 알려져 있다. N-C-말단 방향의 다음 도메인은 제1 불변 또는 CH1 도메인으로 알려져 있다. 중쇄의 다음 부분은 힌지 영역으로 알려져 있으며, 전형적으로 각각 제2, 제3 및 경우에 따라 제4 불변 또는 CH2, CH3 및 CH4 도메인이 뒤따른다. 불변 도메인을 포함하는 불변 영역은 동일한 이소 타입의 모든 항체에서 동일하지만 상이한 이소 타입의 항체에서는 상이하다. 중쇄 γ, α 및 δ 는 3개의 직렬(tandem) (한 줄로(in a line)) Ig 도메인으로 구성된 불변 영역 및 추가된 유연성을 위한 힌지 영역을 가지며; 중쇄 μ 및 ε은 4개의 면역글로불린 도메인으로 구성된 불변 영역을 갖는다.

[0004] 힌지 영역 이외에도, 또한 엘보우 영역은 항원 결합에 유연성을 제공하는 것으로 알려져 있다. 엘보우 영역은 항체의 중쇄 및 경쇄에서 가변 도메인 및 불변 도메인 사이의 접합부이다. 일반적으로, 가변 도메인 (VH 또는 VL)의 C-말단은 가장 N-말단 불변 도메인(일반적으로 CH1 또는 CL)의 N-말단에 직접 연결되며, 및 가변 도메인 (VH 또는 VL)의 C-말단 및 가장 N-말단 불변 도메인 (일반적으로 CH1 또는 CL)의 N- 말단 사이의 접합부는 "엘보우" 또는 "엘보우 영역"으로 지칭된다. 엘보우 영역은 불변 도메인에 대한 가변 도메인의 굽힘 및 회전을 허용한다. 엘보우 영역은 또한 엘보우 영역에 의해 제공되는 운동 범위에 기초하여 "분자 공-및-소켓 조인트(molecular ball-and-socket joint)"로 지칭된다(Lesk AM, Chothia C. Elbow motion in the immunoglobulins involves a molecular ball-and-socket joint. Nature. 1988 Sep 8;335(6186):188-90).

[0005] 조립된 항체에서, VL 및 VH 도메인은 함께 결합하여 항원 결합 부위를 형성한다. 또한, CL 및 CH1 도메인은 하나의 경쇄와 관련된 하나의 중쇄를 유지하기 위해 함께 결합된다. 각각의 중쇄 힌지 영역은 하나 이상, 및 종종 여러 개의 시스테인 잔기를 포함한다. 조립된 항체에서, 중쇄의 시스테인 잔기는 2개의 중쇄-경쇄 이종이량체(heterodimers)를 함께 공유 결합시키는 힌지 영역의 시스테인 잔기 사이에 이황화 결합이 형성될 수 있도록 정렬된다. 따라서, 완전히 조립된 항체는 이들이 하나의 항원 유형에 결합하고 2개의 독립적인 항원 결합 부위를 갖는다는 점에서 단일 특이적이다.

[0006] 이러한 단일 특이적(monospecific) 2가(bivalent) 고전적 자연 발생 항체의 구조에 기초하여, 다양한 다중 특이적(multispecific) 항체 포맷이 설계되었다(Spiess C, Zhai Q, Carter PJ. Alternative molecular formats and therapeutic applications for bispecific antibodies. Mol Immunol. 2015 Oct;67(2 Pt A):95-106 and Weidle UH, Tiefenthaler G, Weiss EH, Georges G, Brinkmann U. The intriguing options of multispecific antibody formats for treatment of cancer. Cancer Genomics Proteomics. 2013 Jan-Feb;10(1):1-18 참조).

일반적으로, 종래 기술의 다중 특이적 항체 포맷은 5개의 특정한 구조 그룹으로 분류될 수 있다: (i) 다중 특이적 IgG, (ii) 부가된(appended) IgG, (iii) 다중 특이적 항체 단편, (iv) 다중 특이적 융합 단백질 및 (v) 다중 특이적 항체 접합체(Spiess C, Zhai Q, Carter PJ. Alternative molecular formats and therapeutic applications for bispecific antibodies. Mol Immunol. 2015 Oct;67(2 Pt A):95-106).

[0007] 다중 특이적 IgG 항체 포맷은 일반적으로 각각의 특이성 (항원)에 대해 1가이다. 치료 목적을 위해 상이한 표적 항원에 대해 2개의 전체 항체의 결합 특이성을 커플링 하기 위한 초기 시도는 화학적으로 융합된 이종 접합체 분자를 이용하였다 (Staerz et al. (1985), Nature 314 : 628-631). 헤테로하이브리도마(heterohybridoma) 기법에 의해 하이브리드 하이브리도마로부터 이중 특이적 항체가 생산되었다(Milstein & Cuello (1983) Nature 305:537-540). 다중 특이적 IgG 항체 포맷은 CrossMab, DAF (two-in-one), DAF (four-in-one), 두타맙(DutaMab), DT-IgG, 놉-인-홀 커먼 LC(Knobs-in-holes common LC), 놉-인-홀(Knobs-in-holes) 어셈블리, 차지 페어(Charge pair), Fab-암 교환(exchange), 시드바디(SEEDbody), 트리오맙(Triomab), LUZ-Y, Fcab, κλ -바디 및 직교(orthogonal) Fab, 예를 들어 Spiess C, Zhai Q, Carter PJ. Alternative molecular formats and therapeutic applications for bispecific antibodies. Mol Immunol. 2015 Oct;67(2 Pt A):95-106에 설명된 것을 포함한다.

[0008] 부가된 IgG 항체 포맷에서, 고전적인 단일 특이적 IgG는 추가의 항원-결합 모이어티를 중쇄 및/또는 경쇄의 N- 및/또는 C-말단에 부가함으로써 조작된다. 이러한 추가 항원-결합 모이어티의 예시는 단일 도메인 항체 (짝이 없는 VH 또는 VL), 짝을 이룬 항체 가변 도메인, 예컨대 Fv 또는 scFv, 또는 조작된 단백질 스캐폴드를 포함한다. 부가된 IgG 항체 포맷은 DVD-IgG, IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L,H)-Fv, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig, 및 Zybody, 예를 들어 Spiess C, Zhai Q, Carter PJ. Alternative molecular formats and therapeutic applications for bispecific antibodies. Mol Immunol. 2015 Oct;67(2 Pt A):95-106.에 설명된 것을 포함한다. DVI-IgG (포인원(four in one))는 전술한 바와 같이 다중 특이적 IgG 항체 포맷과 조합된 부가된 IgG 항체 포맷이다. 부가된 다중 특이적 IgG 포맷의 하나의 잠재적 이점은 이들이 모든 가변 도메인에 항원의 동시 결합을 가능하게 하여 보다 높은 특이적 결합 능력을 제공할 수 있다는 것이다.

[0009] 다중 특이적 항체 단편은 일반적으로 자연 발생 항체와 비교하여 하나 이상의 불변 도메인이 부족하다. 다중 특이적 항체 단편은 나노바디(nanobodies); 나노바디(nanobody)-HAS; BiTEs; 이중체(diabodies); DART; TandAb; sc이중체(scDiabodies); sc-이중체(Diabody)-CH3; 이중체(Diabody)-CH3; 삼중체(Triple Bodies); 소항체(Miniantibodies); 소체(Minibodies); TriBi 소체(minibodies); scFv-CH3 KIH; Fab-scFv; scFv-CH-CL-scFv; F(ab')2; F(ab')2-scFv2; scFv-KIH; Fab-scFv-Fc; 4가(Tetravalent) HCAb; sc이중체(scDiabody)-Fc; 이중체(Diabody)-Fc; 탠덤(Tandem) scFv-Fc; 및 내부체(intrabodies), 예를 들어, in Spiess C, Zhai Q, Carter PJ. Alternative molecular formats and therapeutic applications for bispecific antibodies. Mol Immunol. 2015 Oct;67(2 Pt A):95-106.에 설명된 것을 포함한다. 다중 특이적 융합 단백질은 독 앤드 록(Dock and Lock); ImmTAC; HSAbody; sc이중체-HAS(scDiabody)-HAS; 및 탠덤(Tandem) scFv-톡신(Toxin), 예를 들어 Spiess C., Zhai Q. and Carter P.J. (2015) Molecular Immunology 67: 95-106, 특히 도 1 및 상응하는 설명, 예를 들어 95-101 페이지에 설명된 것을 포함한다. 다중 특이적 항체 컨쥬게이트는 IgG-IgG; Cov-X-Body; 및 scFv1-PEG-scFv2, 예를 들어 Spiess C., Zhai Q. and Carter P.J. (2015) Molecular Immunology 67: 95-106, 특히 도 1 및 상응하는 설명, 예를 들어 95-101 페이지에 설명된 것을 포함한다.

[0010] 통상적으로, 항체 포맷은 예상되는 적용에 따라 선택된다. 예를 들어, 긴 약리학적 반감기가 많은 적용에 바람직하다. 이는 일반적으로 Fc 영역을 포함하여 수행된다 - 반면 다른 적용의 경우 짧은 반감기(및 따라서 Fc 영역이 없음)가 유리할 수 있다. 더욱이, 생산 수율이 중요한 역할을 할 수 있는데, 특히 단일 숙주 세포에서 2개의 별개의 경쇄 및 중쇄의 동시 발현에 의한 다중 특이적 IgG 항체 포맷의 생산은 매우 까다로운 것으로 알려져 있고, 잘못 짝지어진 항체를 초래할 수 있기 때문이며, 이는 제거하기 어렵다. 또한, 부가된 IgG 항체 포맷과 같은 많은 항체 포맷들 일반적으로 별개의 항원의 동시 결합에 충분한 유연성을 제공하기 위해 링커를 필요로 하지만 - 그러나 링커의 유연한 특성으로 인해 단백질 분해 절단에 더 취약하여, 잠재적으로 나쁜 항체 안정성, 응집 및 증가된 면역원성을 유도할 수 있다. 참고로, 특정 적용의 경우, 적용에 따라 항체 안정성이 결합 용량보다 중요하거나 또는 그 반대일 수도 있다. 또한, 항체 포맷은 특이성, 즉 특정 항원 결합 부위가 특정 항체 포맷에서 보다 우수한 생산 수율, 안정성 및/또는 결합값을 달성하는 반면 - 다른 특이성은 다른 항체 포맷에서 보다 우수한 특성을 달성한다(예를 들어, 표적 항원의 크기/구조/성질에 의해).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 따라서, 뚜렷한 특징을 제공하는 추가적인 항체 포맷이 필요하다. 이를 고려하여, 본 발명의 목적은 추가적인 기능을 갖는 신규 항체 포맷, 예를 들어 다중 특이적 항체 또는 추가적인 기능, 예를 들어 리포터 기능, 전위 기능, 또는 담체 기능을 제공하도록 조작된 항체를 제공하는 것이다. 신규 항체 포맷은 선택적으로 알려진 항체 포맷과 조합될 수 있으며, 예를 들어 다중 결합 부위를 갖는 항체 또는 추가적 기능을 갖는 이중 특이적 항체를 수득하기 위해 조합될 수 있다. 이러한 목적은 첨부된 청구 범위에 제시된 주제에 의해 달성된다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명이 이하에서 상세하게 설명되지만, 본 발명은 여기에 기술된 특정 방법론, 프로토콜 및 시약에 제한되지 않으며 다양할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 명세서에서 사용된 용어는 첨부된 청구 범위에 의해서만 제한되는 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 기술분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0013] 이하에서, 본 발명의 요소들이 설명될 것이다. 이러한 요소들은 특정 실시예와 함께 열거되지만, 추가 실시예를 생성하기 위해 임의의 방식으로 및 임의의 수로 조합될 수 있음을 이해해야 한다. 다양하게 설명된 실시예 및 바람직한 실시예는 본 발명을 명시적으로 설명된 실시예로만 제한하도록 해석되어서는 안된다. 이러한 설명은 명시적으로 설명된 실시예들을 다수의 개시된 및/또는 바람직한 요소들과 조합하는 실시예들을 뒷받침하고 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 출원에서 설명된 모든 요소들의 임의의 순열 및 조합은 문맥상 달리 나타내지 않는 한 본 출원의 설명에 의해 개시된 것으로 간주되어야 한다.

[0014] 본 명세서 및 아래의 청구 범위 전체에서, 문맥이 달리 요구하지 않는 한, "포함하다(comprise)"라는 용어 및 "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은 언급된 멤버, 정수 또는 단계를 포함하지만 임의의 다른 언급되지 않은 멤버, 정수 또는 단계를 제외하지 않는 것으로 이해될 것이다. "구성되는(consist of)"이라는 용어는 "포함하다(comprise)"라는 용어의 특정 실시 양태이며, 임의의 다른 언급되지 않은 멤버, 정수 또는 단계는 배제된다. 본 발명의 맥락에서, "포함하다(comprise)"라는 용어는 "구성하다(consist of)"라는 용어를 포함한다. "포함하는(comprising)"이라는 용어는 따라서 "포함하는(including)" 뿐만 아니라 "구성되는(consisting)"을 포함하며, 예를 들어, X를 "포함하는" 조성물은 X로만 구성되거나 또는 추가적인 어떤 것, 예를 들어 X + Y를 포함할 수 있다.

[0015] 본 발명을 설명하는 맥락에서 (특히 청구 범위의 맥락에서) 사용된 용어 "a" 및 "an" 및 "the" 및 유사한 참조는 본원에서 달리 지시되지 않는 한 또는 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본 명세서에서 값의 범위의 언급은 단지 해당 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 약칭(shorthand) 방법으로서 기능하도록 의도된다. 본 명세서에서 달리 지시되지 않는 한, 각각의 개별 값은 마치 본 명세서에서 개별적으로 언급된 것처럼 명세서에 포함된다. 본 명세서의 어떤 언어도 본 발명의 실시에 필수적인 임의의 청구되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0016] "실질적으로(substantially)"라는 단어는 "완전히(completely)"를 배제하지 않으며, 예를 들어, 가 "실질적으로 없는" 조성물은 Y가 완전히 없을 수 있다. 필요한 경우, "실질적으로"라는 단어는 본 발명의 정의로부터 생략될 수 있다.

[0017] 수치 x와 관련하여 "약"이라는 용어는 x±10%를 의미한다.

[0018] 본 명세서에 사용된 "펩타이드", "폴리펩타이드", "단백질"이라는 용어는 서로 연결된, 바람직하게 일반 펩타이드 결합에 의해 연결된, 또는 그렇지 않으면 변형된 펩타이드 결합, 예를 들어 이소스테릭(isosteric) 펩타이드의 경우에 의해 연결된, 적어도 2개의 아미노산을 포함하는, 펩타이드, 올리고펩타이드, 또는 융합 단백질을 포함하는 단백질을 각각 의미한다. 특히, "펩타이드", "폴리펩타이드", "단백질"라는 용어는 또한 비-펩타이드 구조 요소를 포함하는 펩타이드 유사체로 정의되는 "펩티도미메틱"을 포함하며, 이러한 펩타이드는 천연 모(parent) 펩타이드의 생물학적 작용(들)을 모방하거나 또는 길항할 수 있다. 펩티도미메틱은 효소적으로 절단되기 쉬운(scissile) 펩타이드 결합과 같은 고전적인 펩타이드 특성이 결여되어 있다. 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질은 유전자 코드에 의해 정의된 20개의 아미노산 중 임의의 것으로 구성될 수 있다. 또한, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질은 또한 이들 아미노산 이외에 유전자 코드에 의해 정의된 20개의 아미노산 이외의 아

미노산을 포함할 수 있거나, 또는 유전자 코드에 의해 정의된 20개의 아미노산 이외의 아미노산으로 구성될 수 있다. 특히, 본 발명의 맥락에서 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질은 자연 공정, 예컨대 번역 후 성숙 공정 또는 화학적 공정에 의해 변형된 아미노산으로 동일하게 구성될 수 있으며, 이는 당업자에게 잘 알려져 있다. 이러한 변형은 문헌에 상세하게 설명되어 있다. 이러한 변형은 폴리펩타이드의 어느 곳에서나 나타날 수 있다: 펩타이드 골격, 아미노산 사슬 또는 심지어 카르복시- 또는 아미노-말단까지. 특히, 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 유비퀴틴화 후에 분지될 수 있거나 또는 분지되거나 또는 분지되지 않은 사이클릭일 수 있다. 이러한 유형의 변형은 당업자에게 잘 알려진 천연 또는 합성 번역 후 공정의 결과일 수 있다. 본 발명의 맥락에서 "펩타이드", "폴리펩타이드", "단백질"라는 용어들은 특히 변형된 펩타이드, 폴리펩타이드 및 단백질을 또한 포함한다. 예를 들어, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질 변형은 아세틸화, 아실화, ADP-리보실화, 아미드화, 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유도체의 공유 고정, 지질 또는 지질 유도체의 공유 고정, 포스파티딜이노시톨의 공유 고정, 공유 또는 비공유 가교, 고리화, 이황화 결합 형성, 탈메틸화, 페길화를 포함하는 글리코실화, 히드록실화, 요오드화, 메틸화, 미리스토릴화, 산화, 단백질분해 공정, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 세닐로일화(seneloylation), 설파트화(sulfatation), 아미노산 첨가, 예컨대 아르기닐화 또는 유비퀴틴화를 포함할 수 있다. 이러한 변형들은 논문에 상세하게 설명되었다(Proteins Structure and Molecular Properties (1993) 2nd Ed., T. E. Creighton, New York ; Post-translational Covalent Modifications of Proteins (1983) B. C. Johnson, Ed., Academic Press, New York ; Seifter et al. (1990) Analysis for protein modifications and nonprotein cofactors, Meth. Enzymol. 182: 626-646 and Rattan et al., (1992) Protein Synthesis: Post-translational Modifications and Aging, Ann NY Acad Sci, 663: 48-62). 따라서, "펩타이드", "폴리펩타이드", "단백질"과 같은 용어는 바람직하게 예를 들어 리포펩타이드, 지질단백질, 글리코펩타이드, 당단백질 등을 포함한다.

[0019] 그러나, 바람직하게는, 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드는 "고전적(classical)" 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질이며, 이에 따라 "고전적" 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질은 일반적으로 일반 펩타이드 결합에 의해 서로 연결된, 유전자 코드에 의해 정의된 20개의 아미노산으로부터 선택된 아미노산으로 구성된다.

[0020] 본 명세서에 사용된 "제1 폴리펩타이드 사슬"이라는 용어는 제2 폴리펩타이드("제2 폴리펩타이드 사슬")와 관련된 폴리펩타이드를 지칭한다. 특히, 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬은 이황화 결합을 통해 연결된다. 제1 폴리펩타이드 사슬은 1, 2, 3개의 항체 중쇄 불변 도메인을 포함할 수 있다. 바람직한 실시예에서, 이는 3개의 항체 중쇄 불변 도메인: CH1, CH2 및 CH3, 및 CH1과 CH2 사이의 힌지 영역을 포함한다. 상기 중쇄 불변 도메인은 뮤린, 키메라, 합성, 인간화 또는 인간, 및 모노클로날 또는 폴리클로날인 항체로부터 유래될 수 있다. 제1 폴리펩타이드 사슬은 하나 이상의 가변 도메인, 바람직하게는 항체 중쇄의 가변 도메인을 포함할 수 있다.

[0021] 본 명세서에 사용된 "제2 폴리펩타이드 사슬"이라는 용어는 제1 폴리펩타이드("제1 폴리펩타이드 사슬")와 관련되는 폴리펩타이드를 지칭한다. 특히, 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬은 이황화 결합을 통해 연결된다. 제2 폴리펩타이드 사슬은 항체 경쇄 불변 영역 CL을 포함할 수 있다. 상기 경쇄 불변 영역은 뮤린, 키메라, 합성, 인간화 또는 인간, 및 모노클로날 또는 폴리클로날인 항체로부터 유래될 수 있다. 제2 폴리펩타이드 사슬은 하나 이상의 가변 도메인, 바람직하게는 항체 경쇄의 가변 도메인을 포함할 수 있다.

[0022] 일반적으로, "항체"는 항원에 특이적으로 결합하는 단백질이다. 통상적으로, 항체는 이의 상응하는 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 독특한 구조를 포함하지만, - 일반적으로 - 항체는 유사한 구조를 가지며, 특히 면역글로불린 (Ig)으로도 알려져 있다. 본 명세서에 사용된 "항체"라는 용어는 본 발명에 따른 특징적인 특성이 유지되는 한, 전체 항체, 항체 단편, 특히 항원 결합 단편, 인간 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 재조합 항체 및 유전자 조작된 항체(변이체 또는 돌연변이 항체)를 포함하는 다양한 형태의 항체를 포함하며 이에 제한되지 않는다. 청구 범위를 포함하여 본 명세서는 일부 내용에서 항체의 항원 결합 단편(들), 항체 단편(들), 변이체(들) 및/또는 유도체(들)를 명시적으로 언급할 수 있지만, "항체"라는 용어는 모든 카테고리의 항체, 즉 항체의 항원 결합 단편(들), 항체 단편(들), 변이체(들) 및 유도체(들)을 포함하는 것으로 이해된다.

[0023] 본 명세서에 사용된 "항원 결합 단편", "단편" 및 "항체 단편"이라는 용어는 (i) 항체의 항원-결합 활성뿐만 아니라 (ii) (추가) 기능성 도메인에 의해 제공되는 추가적인 기능성, 예를 들어 (독립적) 결합 부위에 의해 제공되는 결합 활성을 유지하는 본 발명의 임의의 항체 단편을 지칭하는 것으로 상호 교환적으로 사용된다. 본 발명에 따른 항원 결합 단편에서, 본 발명에 따른 특징적인 특성은 유지된다. 일반적으로 항체 단편의 예시는 단일 사슬 항체, Fab, Fab' 또는 $F(ab')_2$를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 항체의 단편은 효소, 예를 들어 펩신 또는 파파인으로 소화시키는 것을 포함하는 방법 및/또는 화학적 환원을 통해 이황화 결합의 절단을 통해 항체

로부터 수득될 수 있다. 그렇지 않으면, 항체의 단편은 중쇄 또는 경쇄 서열의 일부의 클로닝 및 발현을 통해 수득될 수 있다. 나아가, 본 명세서에 사용된 "항체"라는 용어는 항체 및 이의 항원 결합 단편을 모두 포함한다.

[0024] 본 명세서에 사용된 "인간 항체"라는 용어는 인간 면역글로불린 서열로부터 유도된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 인간 항체는 최신 기술분야에서 잘 알려져 있다(van Dijk, M. A., and van de Winkel, J. G., *Curr. Opin. Chem. Biol.* 5 (2001) 368-374). 인간 항체는 또한 면역화시 내인성 면역글로불린 생산이 없는 상태에서 인간 항체의 전체 레퍼토리(repertoire) 또는 선택을 생성할 수 있는 형질전환 동물(예를 들어, 마우스)에서 생산될 수 있다. 이러한 생식-계열(germ-line) 돌연변이 마우스에서 인간 생식-계열 면역글로불린 유전자 어레이의 이동은 항원 공격(challenge)시 인간 항체의 생산을 초래할 것이다(예를 들어, Jakobovits, A., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90 (1993) 2551-2555; Jakobovits, A., et al., *Nature* 362 (1993) 255-258; Bruggemann, M., et al., *Year Immunol.* 7 (1993) 3340 참조). 인간 항체는 또는 파지 디스플레이 라이브러리에서 생산될 수 있다(Hoogenboom, H. R., and Winter, G., *J. Mol. Biol.* 227 (1992) 381-388; Marks, J. D., et al., *J. Mol. Biol.* 222 (1991) 581-597). Cole et al. 및 Boerner et al.의 기술은 또한 인간 단일클론 항체의 제조에 활용 가능하다(Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); and Boerner, P., et al., *J. Immunol.* 147 (1991) 86-95). 바람직하게, 인간 단일클론 항체는 Traggiai E, Becker S, Subbarao K, Kolesnikova L, Uematsu Y, Gismondo MR, Murphy BR, Rappuoli R, Lanzavecchia A. (2004): An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. Nat Med. 10(8):871-5에 설명된 개선된 EBV-B 세포 불멸화를 사용하여 제조된다. 본 명세서에 사용된 "인간 항체"라는 용어는 또한 본 명세서에 설명된 본 발명에 따른 특징을 만들도록 변형된 이러한 항체를 포함한다.

[0025] 본 발명에 따른 항체는 다양한 형태로 제공될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 정제된 항체 또는 항원-결합 단편일 수 있다. 통상적으로, 항체는 다른 폴리펩타이드가 실질적으로 없는 조성물에 존재할 것이며, 예를 들어 조성물의 90%(중량비) 미만, 일반적으로 60% 미만 및 보다 일반적으로 50% 미만이 다른 폴리펩타이드로 이루어진 것에 존재할 것이다.

[0026] 본 명세서에 사용된 "가변 도메인"(또한 "가변 영역"; 경쇄의 가변 도메인(VL), 중쇄의 가변 도메인(VH))으로 지칭됨)이라는 용어는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 도메인을 지칭하며, 이는 고전적인 자연 발생 항체 내 N-말단 도메인, 통상적으로 고전적 자연 발생 항체에 가장 높은 가변성을 제공하는 도메인이며, 이는 항원에 항체의 결합에 직접적으로 포함된다. 통상적으로, 인간 가변 경쇄 및 중쇄의 도메인은 동일한 일반 구조를 가지며, 각각의 도메인은 서열이 광범위하게 보존된(특히 4개의 프레임워크(FR) 영역에) 프레임워크 영역 및 3개의 "초가변 영역" 또는 상보성 결정 영역, CDR(특히 3개의 "초가변 영역"/CDR)을 포함한다. 프레임워크 영역은 일반적으로 β-시트 형태를 채택하고 CDR은 β-시트 구조를 연결하는 루프를 형성할 수 있다. 각 사슬의 CDR은 일반적으로 프레임워크 영역에 의해 3 차원 구조로 유지되고 다른 사슬의 CDR과 함께 항원 결합 부위를 형성한다.

[0027] 본 명세서에 사용된 "초가변 영역"이라는 용어는 항원-결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 지칭한다. 초가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"을 포함한다. "프레임워크" 또는 "FR" 영역은 본 명세서에 정의된 초가변 영역 잔기 이외의 가변 도메인 영역이다. CDR 및 FR 영역은 Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)의 표준 정의에 따라 결정될 수 있다. 통상적으로, 특히 천연 단일특이적 IgG 항체에서, 3개의 CDR(CDR1, CDR2, 및 CDR3)은 가변 도메인에서 비-연속적으로 배열된다. 즉, 중쇄 및/또는 경쇄상의 CDR은 예를 들어 프레임워크 영역에 의해 분리될 수 있으며, 이에 의해 프레임 워크 영역(FR)은 CDR보다 덜 "가변적"인 가변 도메인의 영역이다. 예를 들어, 항체에서 가변 도메인(또는 각각의 가변 도메인)은 바람직하게는 3개의 CDR에 의해 분리된 4개의 프레임워크 영역을 포함할 수 있다. 특히, 항체의 가변 도메인(경쇄 또는 중쇄 가변 도메인 VH 또는 VL)은 N- 내지 C- 말단 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 각 사슬상의 CDR은 이러한 프레임워크 아미노산에 의해 분리된다. 일반적으로, 중쇄의 3개의 CDR 및 연결된 경쇄의 3개의 CDR은 항원 결합 부위(파라토프)를 함께 형성한다. 즉, 특히 천연 단일특이적 IgG 항체에서 항원 결합 부위는 통상적으로 2개의 가변 도메인으로 구성되므로, 각각의 항원 결합 부위에 대해 6개의 CDR이 있다(중쇄: CDRH1, CDRH2 및 CDRH3; 경쇄: CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3). 단일 항체, 특히 하나의 천연 단일특이적 IgG 항체는 일반적으로 2개의 (동일한) 항원 결합 부위를 가지며 따라서 12개의 CDR(즉, 2 x 6 CDR)을 함유한다.

[0028] 이들의 "다중특이성", 즉 상이한 항원 결합 부위, 다중 특이적 항체의 중쇄 및/또는 경쇄, 또는 이의 항원 결합

단편으로 인해, (각각) 3개 이상의 CDR, 특히 3개 이상의 상이한 CDR을 포함할 수 있다. 예를 들어, 다중 특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 둘 이상의 상이한 가변 도메인을 포함할 수 있으며, 여기서 상기 둘 이상의 상이한 가변 도메인 각각은 상이한 단일 특이적 항체, 예를 들어, IgG- 형의 항체로부터 유도된다. 이러한 단일 특이적 항체는 통상적으로 항원 결합 부위를 형성하는 중쇄에 3개의 CDR 및 경쇄에 3개의 CDR을 포함하기 때문에, 본 발명에 따른 다중 특이적 항체는 특히 제1 항체의 중쇄의 3개의 CDR 및 제1 항체의 경쇄의 3개의 CDR, 제2 항체의 중쇄의 3개의 CDR 및 제2 항체의 경쇄의 3개의 CDR, 선택적으로 제3 항체의 중쇄의 3개의 CDR 및 제3 항체의 경쇄의 3개의 CDR 등을 포함할 수 있다. 따라서, 다중 특이적 항체의 중쇄 및/또는 경쇄로 구성된 CDR의 수는 바람직하게는 3의 배수, 예를 들어 3, 6, 9, 12 등이다. 따라서 다중 특이적 항체의 중쇄 및 경쇄 모두에 포함된 CDR의 합은 6의 배수, 예를 들어 6, 12, 18 등인 것이 바람직하다. "항원 결합 부위"는 통상적으로 CDR, 즉 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3뿐만 아니라 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 특징으로 하기 때문에, CDR이 항원 결합 부위를 보존하기 위해, 즉 항원에서 특정 부위에 특이적으로 결합하는 능력을 보존하기 위해, 순서가 유지되도록 배열되는 것(예를 들어 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3 및/또는 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 동일한 단일특이적 항체로부터 유래됨)은 본 발명에 따른 다중 특이적 항체에서 바람직하다. 이는 예를 들어 아미노산 스트레치에서 제1 단일 특이적 항체로부터 유래된 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3의 순서가 바람직하게는 제2 단일 특이적 항체로부터 유래된 임의의 CDR에 의해 방해받지 않는다는 것을 의미한다. 중요하게, 다중 특이적 항체가 2개 이상의 상이한 단일 특이적 항체로부터 유래된 항원 결합 부위를 포함하는 경우, 이들 단일 특이적 항체의 CDR 또는 가변 도메인은 CDR(또는 가변 영역)이 유래된 각각의 단일 특이적 항체의 "항원 수용체"가 보존되도록, 즉 항원 내 특정한 부위에 특이적으로 결합하는 능력이 보존되도록, 본 발명에 따른 다중특이적 항체에 배열된다.

[0029] 본 발명의 맥락에서, 가변 도메인은 자연 발생 항체의 임의의 가변 도메인(특히, VH 및/또는 VL)일 수 있거나, 또는 가변 도메인은 변형된/조작된 가변 도메인일 수 있다. 변형된/조작된 가변 도메인은 당업계에 공지되어 있다. 통상적으로, 가변 도메인은 하나 이상의 기능, 예를 들어 "생식(germlining)" 체세포 돌연변이("제거" 체세포 돌연변이) 또는 인간화에 의한 것을 삭제 또는 추가하도록 변형/조작된다.

[0030] 본 명세서에 사용된 "불변 도메인"이라는 용어는 항체를 항원에 결합 시키는데 직접 관여하지 않지만 다양한 이펙터 기능을 나타내는 항체의 도메인을 지칭한다. 통상적으로, 중쇄는 면역글로불린 종류: CH1, CH2, CH3, 및 임의로 CH4(N-C-말단 방향으로)에 따르는 3개 또는 4개의 불변 도메인을 포함한다. 따라서, 중쇄의 불변 영역은 통상적으로 (N-에서 C- 말단 방향으로) 하기에 의해 형성된다: CH1-힌지(중쇄의 제1 및 제2 불변 도메인 사이의 아미노산을 포함하는 유연한 폴리펩타이드)-CH2-CH3(- CH4). 경쇄는 통상적으로 CL로 지칭되는 하나의 단일 불변 도메인만을 포함하며, 이는 통상적으로 경쇄의 불변 영역을 형성한다. 본 발명의 맥락에서, 불변 도메인은 자연 발생 항체의 임의의 불변 도메인(특히, CL, CH1, CH2, CH3 및/또는 CH4)일 수 있거나 또는 불변 도메인은 변형/조작된 불변 도메인일 수 있다. 변형/조작된 불변 도메인은 당업계에 공지되어 있다. 통상적으로, 불변 도메인은 하나 이상의 기능, 예를 들어 Fc 영역의 기능과 관련한 기능을 삭제 또는 추가하도록 변형/조작된다. 중쇄의 불변 영역의 아미노산 서열에 따라, 항체 또는 면역글로불린은 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM의 클래스로 분류되며, 이들 중 일부는 서브클래스, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4, IgA1 및 IgA2로 추가로 분류될 수 있다. 상이한 클래스의 면역글로불린에 상응하는 중쇄 불변 영역을 각각 α, ε, γ 및 μ라고 한다. 본 발명에 따른 항체는 바람직하게는 IgG 유형이다.

[0031] 일반적으로, 항체는 임의의 이소타입(예를 들어, IgA, IgG, IgM, 즉 α, γ 또는 μ 중쇄)일 수 있지만, 바람직하게는 IgG일 것이다. IgG 이소타입 내에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 서브클래스일 수 있으며, 이에 의해 IgG1이 바람직하다. 항체는 κ 또는 λ 경쇄를 가질 수 있다.

[0032] 본 명세서에 사용된 "재조합 항체"라는 용어는 자연에서 발생하지 않는 모든 항체, 예를 들어 숙주 세포로 형질전환된 재조합 발현 벡터(예를 들어, 하나 이상의 불변 도메인을 제공함)를 사용하여 발현된 항체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0033] 본 명세서에 사용된 "다중 특이성"이라는 용어는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 관련하여 항체 또는 항원 결합 단편이 2개 이상의 상이한 에피토프에, 예를 들어 다른 항원 또는 동일한 항원에 결합하는 능력을 지칭한다. 따라서, "이중 특이적", 삼중 특이적, "사중 특이적" 등과 같은 용어는 항체가 결합할 수 있는 상이한 에피토프의 수를 지칭한다. 예를 들어, 통상적인 단일 특이적 IgG-타입 항체는 2개의 동일한 항원 결합 부위(파라토프)를 가지며, 따라서 동일한 에피토프에만 결합할 수 있다(그러나 상이한 에피토프에는 결합하지 않음). 대조적으로, 다중 특이적 항체는 2개 이상의 상이한 유형의 파라토프/결합 부위를 가지며, 따라서 2개 이상의 상이한 에피토프에 결합 수 있다. 본 명세서에 사용된 "파라토프"는 항체의 항원 결합 부위를 지칭한다. 또한, 단일 "특이성"은 단일 항체에서 하나, 둘, 셋 또는 그 이상의 동일한 파라토프를 지칭할 수 있다(하나의 단일 항체 분자

에서 파라토프/결합 부위의 실제 수는 "결합가(valency)"로 지칭됨). 예를 들어, 단일 천연 IgG 항체는 2개의 동일한 파라토프를 갖기 때문에, 단일 특이성 및 2가이다. 따라서, 다중 특이적 항체는 2개 이상의 (고유한) 파라토프/결합 부위를 포함한다. 따라서, "다중 특이적 항체"라는 용어는 하나 초과의 파라토프를 가지며 둘 이상의 상이한 에피토프에 결합하는 능력을 갖는 항체를 지칭한다. "다중 특이적 항체"라는 용어는 특히 상기 정의된 바와 같은 이중 특이적 항체뿐만 아니라 통상적으로 단백질, 예를 들어 특히 3개 이상의 별개의 에피토프에 결합하는 항체, 스캐폴드, 즉 3개 이상의 파라토프/결합 부위를 갖는 항체이다.

[0034] 특히, 다중 특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 둘 이상의 파라토프/결합 부위를 포함할 수 있으며, 여기서 일부 파라토프/결합 부위는 동일하여 항체의 모든 파라토프/결합 부위가 둘 이상의 상이한 파라토프/결합 부위의 유형에 속할 수 있으며, 이런 이유로 항체는 2가지 이상의 특이성을 갖는다. 예를 들어, 다중 특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 4개의 파라토프/결합 부위를 포함할 수 있으며, 여기서 각각 2개의 파라토프/결합 부위는 동일하고(즉, 동일한 특이성을 가짐), 따라서 항체 또는 이의 단편은 이중 특이적이고 4가(두 가지 특이성 각각에 대해 동일한 파라토프/결합 부위)이다. 따라서, "하나의 특이성"은 특히 동일한 특이성을 나타내는 하나 이상의 파라토프/결합 부위(통상적으로 이러한 하나 이상의 파라 토프/결합 부위가 동일함을 의미함)를 지칭하고, 따라서 "두 가지 특이성"은 2, 3, 4 5, 6가지 또는 그 이상의 파라토프/결합 부위가 단지 두 가지의 특이성을 나타내는 한, 이들에 의해 실현될 수 있다. 그렇지 않으면, 다중 특이적 항체는 (적어도 2개의) 각각의 특이성에 대해 하나의 단일 파라토프/결합 부위를 포함할 수 있으며, 즉 다중 특이적 항체는 총 2개 이상의 파라토프/결합 부위를 포함한다. 예를 들어, 이중 특이적 항체는 2개의 특이성 각각에 대해 하나의 단일 파라토프/결합 부위를 포함하고, 즉 항체는 총 2개의 파라토프/결합 부위를 포함한다. 항체는 2가지의 각각의 특이성에 대해 2개의 (동일한) 파라토프/결합 부위를 포함하는 것이 바람직하며, 즉 항체는 총 4개의 파라토프/결합 부위를 포함한다. 바람직하게는 항체는 2가지의 특이성 각각에 대해 3개의 (동일한) 파라토프/결합 부위를 포함하고, 즉 항체는 총 6개의 파라 토프/결합 부위를 포함한다.

[0035] 본 명세서에 사용된 "항원"이라는 용어는 적응성 면역 반응의 수용체에 대한 표적, 특히 항체, T 세포 수용체 및/또는 B 세포 수용체에 대한 표적으로서 작용하는 임의의 구조 물질을 지칭한다. "항원 결정 인자"로도 알려진 "에피토프"는 면역계, 특히 항체, T 세포 수용체 및/또는 B 세포 수용체에 의해 인식되는 항원의 일부(또는 단편)이다. 따라서, 하나의 항원은 하나 이상의 에피토프를 가지며, 즉 단일 항원은 하나 이상의 에피토프를 갖는다. 항원은 (i) 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질, (ii) 다당류, (iii) 지질, (iv) 지질단백질 또는 리포펩타이드, (v) 당지질, (vi) 핵산, 또는 (vii) 소분자 약물 또는 독소일 수 있다. 따라서, 항원은 펩타이드, 단백질, 다당류, 지질, 지질단백질 및 당지질을 포함하는 이들의 조합, 핵산(예를 들어, DNA, siRNA, shRNA, 안티센스 올리고 뉴클레오티드, 디코이 DNA, 플라스미드) 또는 소분자 약물(예를 들어 사이클로스포린 A, 파클리탁셀, 독소루비신, 메토트렉세이트, 5-아미노레불린산), 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 바람직하게는, 항원은 (i) 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질, (ii) 다당류, (iii) 지질, (iv) 지단백질 또는 리포펩타이드 및 (v) 당지질로부터 선택되며; 더욱 바람직하게는, 항원은 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질이다.

[0036] 본 명세서에 사용된 "항원 결합 부위"라는 용어는 항원의 일부 또는 전부에 특이적으로 결합하고 상보적인 영역을 포함하는 항체의 일부를 지칭한다. 항원이 큰 경우, 항체는 항원의 특정 부분에만 결합할 수 있으며, 이 부분을 "에피토프"라고 한다. 통상적으로, 2개의 가변 도메인, 특히 중쇄 가변 도메인 VH 및 경쇄 가변 도메인 VL은 하나의 항원 결합 부위를 형성하도록 연관된다. 특히, 항원 결합 부위는 상기 기재된 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 3개의 CDR 및 경쇄 가변 도메인의 3개의 CDR에 의해, 즉 6개의 CDR에 의해 형성된다.

[0037] "특이적으로 결합하는"이라는 용어 및 유사한 참조는 비특이적 고착(sticking)을 포함하지 않는다.

[0038] 본 명세서에 사용된 "링커"("스페이서"라고도 함)라는 용어는 폴리펩타이드 또는 단백질의 별개의 도메인, 예컨대 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 연결하기에 적합한 펩타이드를 지칭한다. 링커는 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 Reddy Chichili VP, Kumar V, Sivaraman J. Linkers in the structural biology of protein-protein interactions. Protein Science: A Publication of the Protein Society. 2013;22(2):153-167에 상세하게 설명되어 있다. 통상적으로, 링커는 기능에 영향을 미치지 않도록 설계된다. 특히, 링커는 표적에 특이적으로 결합하지 않는다. 링커는 임의의 아미노산을 포함할 수 있으며, 아미노산 글리신(G) 및 세린(S)이 바람직할 수 있다. 바람직하게는, 링커는 아미노산 글리신(G) 및 세린(S)("GS-링커")으로 구성된다. 둘 이상의 링커가 하나의 폴리펩타이드 또는 단백질에서 발생하는 경우, 링커는 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 또한, 링커는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 길이를 가질 수 있다.

[0039] 본 명세서에 사용된 "핵산 또는 핵산 분자"라는 용어는 DNA 분자 및 RNA 분자를 포함하는 것으로 의도된다. 핵산 분자는 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다.

[0040] 본 명세서에 사용된 "세포", "세포주" 및 "세포 배양물"이라는 용어는 상호 교환적으로 사용되며 이러한 모든 명칭은 자손(progeny)을 포함한다. 따라서, "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"라는 단어는 주요(primary) 대상 세포 및 전이 횟수에 관계없이 이로부터 유래된 배양물을 포함한다. 고의적 또는 비고의적 돌연변이로 인해 모든 자손이 DNA 함량에서 정확하게 동일하지 않을 수도 있는 것으로 이해되어야 한다. 본래 형질전환된 세포에서 스크리닝된 것과 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 변이 자손이 포함된다. 별개의 지칭(designations)이 의도된 경우, 맥락으로부터 명확해질 것이다.

[0041] 본 명세서에 사용된 "서열 변이체"(또한 "변이체"로 지칭됨)는 참조 서열에서의 임의의 변경을 지칭하며, 이에 의해 참조 서열은 "서열 표 및 서열 번호"(서열 목록), 즉 서열번호: 1 내지 서열번호: 133에 나열된 임의의 서열이다. 따라서, "서열 변이체"라는 용어는 뉴클레오티드 서열 변이체 및 아미노산 서열 변이체를 포함한다. 주목할 것은, 본 명세서에 언급된 서열 변이체는 특히 기능성 서열 변이체, 즉 예를 들어 항체의 생물학적 기능을 유지하는 서열 변이체이다. 본 발명의 맥락에서 바람직한 유지되는 생물학적 기능은 (i) 항체의 항원에 대한 결합 및 (ii) (추가) 기능성 도메인에 의해 제공되는 기능, 예를 들어 (독립적) 결합 부위의 이의 타겟에 대한 결합을 포함한다. 바람직한 서열 변이체는 따라서 참조 서열에 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 88%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 기준 서열과 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성을 갖는 기능성 서열 변이체이다. 본 명세서에 사용된 "*70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 88% 이상, 90% 이상, 92% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 기능성 서열 변이체*"라는 문구는 (i) 서열 변이체가 본 명세서에 기재된 바와 같이 기능성이며 (ii) 서열 동일성 %가 높을수록 서열 변이체가 더욱 바람직함을 의미한다. 즉, "*70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 88% 이상, 90% 이상, 92% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 기능성 서열 변이체*"라는 문구는 특히 각각의 참조 서열에 비해 70% 이상의 서열 상동성, 바람직하게 75% 이상의 서열 상동성, 바람직하게 80% 이상의 서열 상동성, 더욱 바람직하게 85% 이상의 서열 상동성, 더욱 바람직하게 88% 이상의 서열 상동성, 더욱 더 바람직하게 90% 이상의 서열 상동성, 더욱 더 바람직하게 92% 이상의 서열 상동성, 더욱 더 바람직하게 95% 이상의 서열 상동성, 더욱 더 바람직하게 96% 이상의 서열 상동성, 특히 바람직하게 97% 이상의 서열 상동성, 특히 바람직하게 98% 이상의 서열 상동성 및 가장 바람직하게 99% 이상의 서열 상동성을 갖는 기능성 서열 변이체를 의미한다.

[0042] 서열 변이체"라는 용어는 특히 참조 서열에 비해 돌연변이 및/또는 치환을 포함하는 이러한 변이체를 포함한다. Fc 모이어티 서열의 예시적인 변이체는 CH2 4, CH2 5, 또는 이들 모두의 위치에 L이 A로 치환되는 것을 갖는 것을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0043] 서열 상동성은 일반적으로 참조 서열의 전체 길이(즉, 본원에 인용된 서열)와 관련하여 계산된다. 본원에 언급된 백분율 상동성은 예를 들어 NCBI(National Center for Biotechnology Information; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/) [Blosum 62 매트릭스; 갭 오픈 페널티=11 및 갭 확장 패널티=1]에 의해 구체화된 디폴트 파라미터를 사용하는 BLAST를 사용하여 측정될 수 있다.

[0044] 본 명세서에 사용된 "뉴클레오티드 서열 변이체"는 참조 서열에서 하나 이상의 뉴클레오티드가 결실 또는 치환되거나, 또는 하나 이상의 뉴클레오티드가 참조 뉴클레오티드 서열의 서열에 삽입되는 변형된 서열을 갖는다. 뉴클레오티드는 표준 1 문자 명칭(A, C, G 또는 T)으로 본 명세서에 언급된다. 유전자 코드의 축퇴성으로 인해, "뉴클레오티드 서열 변이체"는 각각의 참조 아미노산 서열에 변화, 즉 "아미노산 서열 변이체"를 초래하거나, 또는 그렇지 않을 수 있다. 바람직한 서열 변이체는, 아미노산 서열 변이체(침묵 돌연변이)를 초래하지 않는 이러한 뉴클레오티드 서열 변이체이지만, 다른 비-침묵 돌연변이도 범위 내에 있으며, 특히 돌연변이 뉴클레오티드 서열은 참조 서열과 80% 이상, 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상 서열이 동일한 아미노산 서열을 초래한다.

[0045] "아미노산 서열 변이체"는 참조 서열에서 하나 이상의 아미노산이 결실 또는 치환되거나, 또는 하나 이상의 아미노산이 참조 아미노산 서열의 서열에 삽입되는 변형된 서열을 갖는다. 변형의 결과, 아미노산 서열 변이체는 참조 서열과 80% 이상 동일하고, 바람직하게는 90% 이상 동일하고, 보다 바람직하게는 95% 이상 동일하고, 가장 바람직하게는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 90% 이상 동일한 변이체 서열은 참조 서열의 100개 아미노산 당 10개 이하의 변형, 즉 결실, 삽입 또는 치환의 임의의 조합을 갖는다.

[0046] 비-보존적 아미노산 치환을 갖는 것이 가능하지만, 치환은 보존적 아미노산 치환인 것이 바람직하며, 여기서 치

환된 아미노산은 참조 서열에서 상응하는 아미노산과 유사한 구조적 또는 화학적 특성을 갖는다. 예를 들어, 보존적 아미노산 치환은 하나의 지방족 또는 소수성 아미노산의 치환, 예를 들어 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신이 다른 것과 치환; 하나의 하이드록실 함유 아미노산의 치환, 예를 들어 세린과 트레오닌이 다른 것과 치환; 하나의 산성 잔기의 치환, 예를 들어 글루탐산 또는 아스파르트 산이 다른 것과 치환; 하나의 아미드 함유 잔기의 교체, 예를 들어 아스파라긴 및 글루타민이 다른 것과 교체; 하나의 방향족 잔기의 교체, 예를 들어 페닐알라닌 및 티로신이 다른 것과 교체; 하나의 염기성 잔기의 교체, 예를 들어 라이신, 아르기닌 및 히스티딘이 다른 것과 교체; 및 하나의 작은 아미노산의 교체, 예를 들어 알라닌, 세린, 트레오닌, 메티오닌 및 글리신이 다른 것과 교체를 포함한다.

[0047] 아미노산 서열 삽입은 하나 또는 다수의 아미노산 잔기의 서열 내 삽입뿐만 아니라 하나의 잔기에서 수백 또는 그 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩타이드까지의 길이 범위의 아미노- 및/또는 카르복실-말단 융합을 포함한다. 말단 삽입의 예시는 아미노산 서열의 N- 또는 C- 말단에 리포터 분자 또는 효소의 융합을 포함한다.

[0048] 중요하게는, 서열 변이체에서의 변형은 본 발명의 경우에, 각각의 참조 서열의 기능성, 예를 들어 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 서열이 이의 항원에 결합하기 위한 기능성 및/또는 기능성 도메인에 의해 제공되는 추가적 기능성, 예를 들어 (독립적) 결합 부위의 표적에 결합하기 위한 것을 없애지 않는다. 이러한 기능성을 없애지 않고 각각의 뉴클레오티드 및 아미노산 잔기가 각각 치환, 삽입 또는 결실될 수 있는지를 결정하는 지침은 당업계에 공지된 컴퓨터 프로그램을 사용함으로써 발견된다.

[0049] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 지정된 핵산, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질로부터 "유래된" 핵산 서열 또는 아미노산 서열은 핵산, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질의 기원을 지칭한다. 바람직하게는, 특정 서열로부터 유래된 핵산 서열 또는 아미노산 서열은 이것이 유래된 그 서열 또는 이의 일부와 본질적으로 동일한 아미노산 서열을 가지며, "본질적으로 동일한"은 상기 정의된 바와 같은 서열 변이체를 포함한다. 바람직하게는, 특정 펩타이드 또는 단백질로부터 유래된 핵산 서열 또는 아미노산 서열은 특정 펩타이드 또는 단백질의 상응하는 도메인으로부터 유래된다. 이에 의해, "상응"은 특히 동일한 기능을 의미한다. 예를 들어, "세포외 도메인"은 (다른 단백질의) 다른 "세포외 도메인"에 상응하거나, 또는 "막횡단 도메인"은 (다른 단백질의) 다른 "막횡단 도메인"에 상응한다. 펩타이드, 단백질 및 핵산의 "상응" 부분은 당업자에게 쉽게 식별될 수 있다. 마찬가지로, 다른 서열로부터 "유래된" 서열은 일반적으로 상기 서열에서 이의 기원을 갖는 것으로 당업자에게 쉽게 식별될 수 있다.

[0050] 바람직하게는, 다른 핵산, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질로부터 유래된 핵산 서열 또는 아미노산 서열은 시작(starting) 핵산, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질과 동일할 수 있다(이것이 유래된 것으로부터). 그러나, 다른 핵산, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질로부터 유래된 핵산 서열 또는 아미노산 서열은 또한 시작 핵산, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질에 대해 하나 이상의 돌연변이를 가질 수 있으며(이것이 유래된 것으로부터), 특히 다른 핵산, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질로부터 유래된 핵산 서열 또는 아미노산 서열은 시작 핵산, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질(이것이 유래된 것으로부터)의 상기 기재된 기능성 서열 변이체일 수 있다. 예를 들어, 펩타이드/단백질에서 하나 이상의 아미노산 잔기가 다른 아미노산 잔기로 치환되거나 하나 이상의 아미노산 잔기가 삽입 또는 결실될 수 있다.

[0051] 본 명세서에 사용된, "돌연변이"라는 용어는 참조 서열, 예를 들어, 상응하는 게놈(genomic) 서열과 비교하여 핵산 서열 및/또는 아미노산 서열의 변화에 관한 것이다. 돌연변이, 예를 들어 게놈 서열과 비교한 돌연변이는 예를 들어 (자연적으로 발생하는) 체세포 돌연변이, 자발적인 돌연변이, 유도된 돌연변이, 예를 들어, 효소, 화학 물질 또는 방사선에 의해 유도된 돌연변이, 또는 위치-지정 돌연변이 유발(핵산 서열 및/또는 아미노산 서열에서 특이적이고 의도적인 변화를 만드는 분자 생물학 방법)에 의해 수득된 돌연변이일 수 있다. 따라서, "돌연변이(mutation)" 또는 "변이(mutating)"라는 용어는 또한 물리적으로 돌연변이를 만드는 것, 핵산 서열 또는 아미노산 서열에서 만드는 것을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 돌연변이는 하나 이상의 뉴클레오티드 또는 아미노산의 치환, 결실 및 삽입뿐만 아니라 몇몇 (2개 이상의) 연속 뉴클레오티드 또는 아미노산의 역전(inversion)을 포함한다. 아미노산 서열에서 돌연변이를 달성하기 위해, 바람직하게는 (재조합) 돌연변이된 폴리펩타이드를 발현시키기 위해 상기 아미노산 서열을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열에 돌연변이가 도입될 수 있다. 돌연변이는 예를 들어 변형을 통해, 예를 들어 부위-지정 돌연변이 유발을 통해, 하나의 아미노산을 암호화하는 핵산 분자의 코돈을 다른 아미노산을 암호화하는 코돈으로 초래되도록 변형하거나, 또는 서열 변이체의 합성을 통해, 예를 들어 펩타이드를 암호화하는 핵산 분자의 뉴클레오티드 서열을 알고 다양한 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자의 설계 및 합성을 통해, 핵산 분자의 하나 이상의 뉴클레오

티드의 돌연변이를 필요로 하지 않고 달성될 수 있다.

[0052] 본 발명의 맥락에서 사용되는 "질병"이라는 용어는 일반적으로 동의어로 의도되고, "질환" 및 "상태"(의학적 상태와 같음)라는 용어와 상호 교환적으로 사용되며, 이는 모두 인간 또는 동물 신체 또는 이의 부분 중 하나의 정상적인 기능을 손상시키는 비정상적인 상태를 나타내며, 이는 통상적으로 징후 및 증상을 구별하여 나타내며, 인간 또는 동물의 수명 또는 삶의 질이 감소되게 한다.

[0053] 본 명세서의 내용 전체에 걸쳐 몇몇 문서가 인용된다. 본 명세서에 인용된 각각의 문헌(모든 특허, 특허 출원, 과학 간행물, 제조업체의 설명서, 지시서 등 포함)은 위 또는 아래에서 이들의 전체가 참고로 본 명세서에 포함된다. 본 명세서의 어떠한 것도 본 발명이 선행 발명에 의한 이러한 개시보다 선행하는 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0054] 본 발명은 본 명세서에 기술된 특정 방법론, 프로토콜 및 시약에 제한되지 않고 다양할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 명세서에서 사용된 용어는 특정 실시예들을 설명하기 위한 목적이며, 본 발명의 범위를 첨부된 청구 범위에 의해서만 제한하려는 것이 아님을 이해되어야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0055] ***엘보우에 기능성 도메인이 있는 항체 및 항원 결합 단편***

[0056] 제1 측면에서 본 발명은 제1 폴리펩타이드 사슬 및 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며,

[0057] 여기서 상기 제1 폴리펩타이드 사슬은 N-에서 C-말단 방향으로

[0058] (i) 하나 이상의 가변 도메인;

[0059] (ii) (추가) 기능성 도메인; 및

[0060] (iii) 하나 이상의 불변 도메인을 포함하며; 및

[0061] 여기서 상기 제2 폴리펩타이드 사슬은 N-에서 C-말단 방향으로

[0062] (iv) 상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 가변 도메인과 함께 항원 결합 부위를 형성하는 하나 이상의 가변 도메인;

[0063] (v) 선택적으로, (추가) 기능성 도메인; 및

[0064] (vi) 하나 이상의 불변 도메인을 포함하며,

[0065] 상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 (ii) (추가) 기능성 도메인은 제2 폴리펩타이드 사슬의 단편을 포함하지 않으며, 상기 제2 폴리펩타이드 사슬의 (v) 선택적인 (추가) 기능성 도메인은 상기 제1 폴리펩타이드 사슬의 단편을 포함하지 않는 것을 특징으로 한다.

[0066] 본 발명은 (추가) 기능성 도메인이 항체의 엘보우 영역, 즉 가변 도메인 및 가장 N-말단 불변 도메인, 특히 CH1 또는 CL 사이에 삽입될 수 있다는 놀라운 발견에 기초한다. 도 1A는 화살표로 표시된 엘보우 영역을 갖는 고전적인 자연 발생 항체를 보여준다. 본 발명자들은 놀랍게도 이러한 추가 기능성 도메인을 포함하도록 엘보우 영역에서 조작된 항체는, 예를 들어 (1) 가변 도메인에 의해 표적화된 항원, 및 (2) 항체의 엘보우 영역으로 도입된 결합 부위에 의해 표적화된 추가 표적에 동시에 결합할 수 있음을 발견하였으며 - 이는 본 명세서에 설명된 실시예에 개시된 바와 같다. 중쇄/경쇄 쌍을 별개의 특이성(상기 설명된 다중 특이적 IgG 항체 포맷에서와 같이, 이는 보통 각 특이성에 대해 1가(monovalent)임)을 갖는 다른 중쇄/경쇄 쌍으로 교체하거나, 또는 중쇄 또는 경쇄의 N- 또는 C-말단에 추가적인 결합 부위를 부가함으로써(상기 설명된 부가된 IgG 항체 포맷에서와 같이) 추가적인 결합 부위가 수득되는 선행기술의 다중 특이적 항체 포맷과 반대로, 본 발명의 항체에서 추가적인 기능성 도메인, 예를 들어 추가적 결합 부위(특이성)는 중쇄 및/또는 경쇄에, 즉 엘보우 영역으로 삽입된다. 놀랍게도, 결합 부위와 같은, 삽입된 기능성 도메인의 가변 도메인(예를 들어 VH) N-말단은 여전히 다른 폴리펩타이드 사슬의 상응하는 가변성 도메인(예를 들어 VL)과 완전하게 기능성 항원 결합 부위를 형성하며, 심지어 다른 폴리펩타이드 사슬이 엘보우에서 변형되지 않더라도 형성한다. 이는 다중 특이적 항체에 대해 동일하게 적용된다: 삽입된 기능성 도메인에도 불구하고, 삽입된 기능성 도메인의 가변 도메인(들) N-말단은 기능성 항원 결합 부위를 형성하기 위해 다른 폴리펩타이드 사슬 내 상응하는 가변 도메인과 여전히 연관된다(예를 들어 하나의 폴리펩타이드 사슬 상에 VH1-VH2를 다른 폴리펩타이드 사슬 상에 VL1-VL2와, 등).

[0067] 따라서, 본 발명에 따른 항체 및 이의 항원 결합 단편은 "인-엘보우-인서트(In-Elbow-Insert)" Ig 분자("IEI-Ig")로 지칭된다. 본 발명자들의 발견의 중요성은 도 1에 예시된 바와 같이 다양한 새로운 항체 포맷을 야기한다는 사실에 의해 반영된다. 본 발명에 따른 IEI-Ig 항체, 및 이의 항원 결합 단편은 도 1B에 예시된 바와 같이 고전적인 자연 발생 항체에 기초할 수 있으며, 또는 이들은 도 1C에 예시된 바와 같이 보다 더 특이성이 있는 새로운 항체 포맷을 얻기 위해 다른 (다중 특이적) 항체 포맷과 조합될 수 있다.

[0068] 예를 들어, 본 발명에 따른 항체를 수득하기 위해, 고전적인 단일 특이성 항체, 바람직하게 인간 단일클론 항체는 "스캐폴드" 항체로 제공될 수 있으며, 결합 부위와 같은, 추가 기능성 도메인은 스캐폴드 항체의 중쇄 및/또는 경쇄의 엘보우 영역(즉 가변 및 가장 N-말단 불변 도메인 사이, 특히 가변 도메인의 C-말단 및 CH1의 N-말단 및/또는 CL 각각 사이)에 삽입된다. 다른 실시예에서, 고전적인 단일 특이성 항체의 단편, 바람직하게 인간 단일 특이성 항체의 단편은 (i) 2개 이상의 폴리펩타이드 사슬, 예를 들어 중쇄 및 경쇄, 및 (ii) 각각의 폴리펩타이드 사슬에 가변 도메인 및 불변 도메인을 포함하며, 이는 "스캐폴드 항체"로 제공될 수 있으며, 결합 부위와 같은 기능성 도메인은 스캐폴드 항체 단편의 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 엘보우 영역에 삽입된다. 이러한 항체 단편의 바람직한 실시예는 결합 부위와 같은 기능성 도메인을 엘보우 영역으로 삽입함으로써 본 발명에 따른 항체를 수득하기 위해 사용될 수 있으며, Fab, Fab', 및 $F(ab')_2$를 포함한다. 게다가, 임의의 재조합 항체 또는 이의 단편, 예를 들어 다중 특이적인, 특히 이중 특이적인, 항체 또는 이의 단편은 (i) 2개 이상의 폴리펩타이드 사슬, 중쇄 및 경쇄와 같은 것, 및 (ii) 각각의 폴리펩타이드 사슬에 적어도 가변 도메인 및 불변 도메인을 포함하며, 또한 "스캐폴드" 항체로 제공될 수 있으며, 기능성 도메인, 결합 부위와 같은 것은 재조합 스캐폴드 항체(단편)의 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 엘보우 영역으로 삽입된다.

[0069] 스캐폴드 항체로 제공될 수 있는 항체의 바람직한 실시예는 항체 GCE536 (VH: 서열번호: 1, VL: 서열번호: 2, 중쇄 불변 영역: 서열번호: 3, 경쇄 불변 영역: 서열번호: 4; Piccoli, L., et al. Neutralization and clearance of GM-CSF by autoantibodies in pulmonary alveolar proteinosis. Nature communications 6, 7375 (2015)); "C1" (실시예 1 참조; VH: 서열번호: 5, VL: 서열번호: 6, 중쇄 불변 영역: 서열번호: 3, 경쇄 가변 영역: 서열번호: 7); "C1b" (VH: 서열번호: 8, VL: 서열번호: 9, 중쇄 불변 영역: 서열번호: 3, 경쇄 가변 영역: 서열번호: 4) 및 FI174 (VH: 서열번호: 10, VL: 서열번호: 11, 중쇄 불변 영역: 서열번호: 3, 경쇄 가변 영역: 서열번호: 4; Pappas, L., et al. Rapid development of broadly influenza neutralizing antibodies through redundant mutations. Nature 516, 418-422 (2014)).

[0070] 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 또한 클로닝 기술, 예를 들어 불변 도메인/영역, 예를 들어 중쇄 및/또는 경쇄의 불변 도메인/영역을 포함하는 시판중인 IgG-벡터 또는 벡터 세트를 통해 수득될 수 있다. 예를 들어, 제1 항체의 상응하는 가변 도메인, 예를 들어 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 VH 및 VL은 벡터를 통해 제공된 각각의 폴리펩타이드 사슬로 복제(cloned)될 수 있으며; 추가적으로, 추가 기능성 도메인은 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬로 복제될 수 있으며, 따라서 이는 (가장 C-말단) 가변 도메인 및 (가장 N-말단) 불변 도메인 사이, 즉 엘보우 영역에 위치된다.

[0071] 본 발명에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 (추가) 기능성 도메인을 포함한다. 특히, "기능성 도메인"은 (일반) 펩타이드 결합을 통해 항체 또는 항원 결합 단편의 폴리펩타이드 사슬의 인접 도메인에 연결된 펩타이드 또는 폴리펩타이드이다. 특히, (추가) 기능성 도메인의 N-말단은 (가장 C-말단) 가변 도메인의 C-말단에 연결되며, (추가) 기능성 도메인의 C-말단은 펩타이드 결합을 통해 (가장 N-말단) 불변 도메인의 N-말단에 연결된다.

[0072] 일반적으로, "기능성 도메인"이라는 용어는 기능성 단위, 예를 들어 항체 또는 항원 결합 단편의 기능성 단위를 의미한다. 통상적으로, 기능성 도메인은 단백질, 예를 들어 (추가) 기능성을 갖는 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 따라서, (추가) 기능성 도메인은 일반적으로 (추가) 기능을 제공하는데 필요한 모든 아미노산/서열을 포함한다. 특히, 제1 폴리펩타이드 사슬의 (ii) (추가) 기능성 도메인은 제2 폴리펩타이드 사슬의 단편을 포함하지 않으며, 제2 폴리펩타이드 사슬의 (v) 선택적 (추가) 기능성 도메인은 제1 폴리펩타이드 사슬의 단편을 포함하지 않는다. 다시 말해, 제2 폴리펩타이드 사슬(특히 이의 임의의 단편, 예를 들어 심지어 단일 아미노산까지)은 제1 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인(의 기능성)에 필요로 하거나 또는 포함되지 않는다. 또한, 만약 2차 폴리펩타이드 사슬이 또한 (추가) 기능성 도메인을 포함한다면, 제1 폴리펩타이드 사슬(특히 이의 임의의 단편, 예를 들어 심지어 단일 아미노산까지)은 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인(의 기능성)에 필요하거나 또는 관련되지 않는다. 오히려 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인의 기능성에 필요하거나 관련된 모든 아미노산(아미노산 서열)은 그 폴리펩타이드 사슬 자체의 (추가)

기능성 도메인에 포함되며 - 다른 펩타이드의 단편 또는 아미노산은 필요하거나/관련되지 않는다. 따라서, (추가) 기능성 도메인은 예를 들어, 제1 폴리펩타이드 사슬의 가변 도메인과 제2 폴리펩타이드 사슬의 가변 도메인에 의해 형성된 항원 결합 부위와 상이하다. 즉, (추가) 기능성 도메인은 예를 들어 2개의 상이한 폴리펩타이드 사슬의 가변 도메인에 의해 형성된 항원 결합 부위와 상이하다(그러나 - 아래에 상세하게 기술된 것처럼, 관여하는 가변 도메인이 단일 폴리펩타이드 사슬 상에 위치하는 경우, (추가) 기능성 도메인은 여전히 항원 결합 부위를 포함할 수 있다).

[0073] 특히 바람직하게는, 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 Ig-유사 도메인을 포함하거나 이로 구성되며; 예를 들어, 하기에 예시된 바와 같은 단백질 또는 (폴리)펩타이드의 Ig-유사 도메인을 포함하거나 이로 구성된다. 면역글로불린 (Ig) 분자의 기본 구조는 이황화 결합에 의해 연결된 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄의 사량체(tetramer)이다. 경쇄에는 카파(kappa)와 람다(lambda)의 두 가지 유형이 있으며, 각각은 불변 도메인(CL)과 가변 도메인(VL)으로 구성된다. 알파, 델타, 엡실론, 감마 및 뮤(mu)의 5가지 유형의 중쇄가 있으며, 모두 가변 도메인(VH) 및 3개(알파, 델타 및 감마) 또는 4개(엡실론 및 뮤(mu)) 불변 도메인(CH1 내지 CH4)으로 이루어진다. Ig 분자는 가변 및 불변 도메인이 명확하고 보존된 서열 패턴을 갖는 고도로 모듈화된(modular) 단백질이다. Ig 및 Ig 유사 분자의 도메인은 V-세트(가변), C1-세트(불변-1), C2-세트(불변-2) 및 I-세트(중간)의 네 가지 유형으로 분류된다. 구조 연구에 따르면 이러한 도메인은 공통 핵심 그릭-키 베타-샌드위치(Greek-key beta-sandwich) 구조를 공유하며, 베타 시트의 가닥(strands) 수와 이들의 시퀀스 패턴이 다른 유형을 가지고 있다. 서열 및 구조 모두에 관련된 면역글로불린 유사 도메인은 여러 다양한 단백질 패밀리에서 발견될 수 있다. Ig-유사 도메인은 세포-세포 인식, 세포-표면 수용체, 근육 구조 및 면역계를 포함한 다양한 기능에 관여한다.

[0074] Ig-유사 도메인의 바람직한 예시는 하기 단백질 또는 (폴리)펩타이드 중 어느 하나의 Ig-유사 도메인을 포함한다: A1BG (알파-1-B 당단백질), ACAM, ADAMTSL1 (ADAMTS 유사 1), ADAMTSL3 (ADAMTS 유사 3), AGER (고급 글리코실화 최종생성물 특이적 수용체(advanced glycosylation end-product specific receptor)), ALCAM (활성화된 백혈구 세포 접착 분자), ALPK3 (알파 키나제 3), AMIGO1 (도메인 1 유사 Ig와의 접착 분자), AMIGO2 (도메인 2 유사 Ig와의 접착 분자), AMIGO3 (도메인 3 유사 Ig와의 접착 분자), AXL (AXL 수용체 티로신 키나제), BCAM (기저 세포 접착 분자 (루테란 혈액 그룹(Lutheran blood group))), BOC (BOC 세포 접착 관련, 종양 유전자 조절), BSG (바시진(basigin) (Ok 혈액 그룹)), BTLA (B 및 T 림프구 관련), C10orf72, C20orf102, CADM1 (세포 접착 분자 1), CADM3 (세포 접착 분자 3), CADM4 (세포 접착 분자 4), CCDC141 (141를 포함하는 코일드-코일 도메인), CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD22, CD33, CD47, CD48, CD80, CD84, CD86, CD96, CD101, CD160, CD200, CD244, CD276, CDON (세포 접착 관련, 종양유전자 조절), CEACAM1 (암배아 항원 관련된 세포 접착 분자 1), CEACAM5 (암배아 항원 관련된 세포 접착 분자 5), CEACAM6 (암배아 항원 관련된 세포 접착 분자 6), CEACAM7 (암배아 항원 관련된 세포 접착 분자 7), CEACAM8 (암배아 항원 관련된 세포 접착 분자 8), CEACAM16 (암배아 항원 관련된 세포 접착 분자 16), CEACAM18 (암배아 항원 관련된 세포 접착 분자 18), CEACAM20 (암배아 항원 관련된 세포 접착 분자 20), CEACAM21 (암배아 항원 관련된 세포 접착 분자 21), CHL1 (세포 접착 분자 L1 유사), CILP (연골 중간층 단백질), CILP2 (연골 중간층 단백질 2), CLMP (CXADR 유사 막 단백질), CNTFR (섬모 신경영양 인자 수용체), CNTN1 (콘택틴1), CNTN2 (콘택틴 2), CNTN3 (콘택틴 3, CNTN4 (콘택틴 4), CNTN5 (콘택틴 5), CNTN6 (콘택틴 6), CSF1R (콜로니 자극 인자 1 수용체), CXADR (CXADR, Ig-유사 세포 접착 분자), DSCAM (DS 세포 접착 분자), DSCAML1 (DS 세포 접착 분자 유사 1), EMB (엠비진(embigin)), ESAM (내피 세포 접착 분자), F11R (F11 수용체), FAIM3, FCMR (IgM 수용체의 Fc 단편), HMCN1 (헤미센틴 1), HMCN2 (헤미센틴 2), FCAR (IgA 수용체의 Fc 단편), FCER1A (IgE 수용체 Ia의 Fc 단편), FCGR1A (IgG 수용체 Ia의 Fc 단편), FCGR1B (IgG 수용체 Ib의 Fc 단편), FCGR1CP (IgG 수용체 Ic의 Fc 단편, 유사유전자(pseudogene)), FCGR2A (IgG 수용체 IIa의 Fc 단편), FCGR2B (IgG 수용체 IIb의 Fc 단편), FCGR2C (IgG 수용체 IIc의 Fc 단편), FCGR3A (IgG 수용체 IIIa의 Fc 단편), FCGR3B (IgG 수용체 IIIb의 Fc 단편), FCRH1, FCRH3, FCRH4, FCRL1 (Fc 수용체 유사 1), FCRL2 (Fc 수용체 유사 2), FCRL3 (Fc 수용체 유사 3), FCRL4 (Fc 수용체 유사 4), FCRL5 (Fc 수용체 유사 5), FCRL6 (Fc 수용체 유사 6), FCRLA (Fc 수용체 유사 A), FCRLB (Fc 수용체 유사 B), FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFRL1, FLT1 (fms 관련된 티로신 키나제 1), FLT3 (fms 관련된 티로신 키나제 3), FLT4 (fms 관련된 티로신 키나제 4), FSTL4 (폴리스타틴 유사 4), FSTL5 (폴리스타틴 유사 5), GP6 (당단백질 VI 혈소판), GPA33 (당단백질 A33, GPR116, GPR125, ADGRF5 (접착 G 단백질-결합된 수용체 F5), ADGRA2 (접착 G 단백질-결합된 수용체 A2), hEMMPRIN, HEPACAM (간 및 아교 세포 접착 분자), HEPACAM2 (HEPACAM 패밀리 멤버 2), HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DQB, HLA-DQB1, HNT, HSPG2 (헤파란 설페이트 프로테오글리칸 2), HYST2477, ICAM1 (세포간 접착 분자 1), ICAM2 (세포간 접착 분자 2), ICAM3 (세포간 접착 분자 3), ICAM4 (세

포간 접착 분자 4 (란슈타이너-위너 혈액 그룹(Landsteiner-Wiener blood group))), ICAM5 (세포간 접착 분자 5), DCC (DCC 네트린 1 수용체), NEO1 (네오게닌1), IGHA1, IGHD, IGHE, IGDCC4 (면역글로불린 슈퍼패밀리 DCC 서브클래스 멤버 4), IGLON5 (IgLON 패밀리 멤버 5), IGSF1 (면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 1), IGSF2 (면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 2), IGSF3 (면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 3), IGSF5 (면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 5), IGSF9 (면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 9), IGSF9B (면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 9B), IGSF10 (면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 10), IGSF11 (면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 11), IGSF21 (면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 21), IGSF23 (면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 23), IL1R1 (인터루킨 1 수용체 타입 1), IL1R2 (인터루킨 1 수용체 타입 2), IL1RAP (인터루킨 1 수용체 보조 단백질), IL1RAPL1 (인터루킨 1 수용체 보조 단백질 유사 1), IL1RAPL2 (인터루킨 1 수용체 보조 단백질 유사 2), IL1RL1 (인터루킨 1 수용체 유사 1), IL1RL2 (인터루킨 1 수용체 유사 2), IL6R (인터루킨 6 수용체), IL11RA (인터루킨 11 수용체 서브유닛 알파), IL12B (인터루킨 12B), IL18BP (인터루킨 18 결합 단백질), IL18R1 (인터루킨 18 수용체1), IL18RAP (인터루킨 18 수용체 보조 단백질), ISLR2 (류신 풍부 반복 2를 포함하는 면역글로불린 슈퍼패밀리), JAM2 (접합(junctional) 접착 분자 2), JAM3 (접합 접착 분자 3), KDR (키나제 삽입 도메인 수용체), KIR-123FM, KIR2DL1 (킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1), KIR2DL2 (킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2), KIR2DL3 (킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3), KIR2DL4 (킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 4), KIR2DL5A (킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 5A), KIR2DL5B (킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 5B), KIR2DLX, KIR2DS1 (킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개 Ig 도메인 및 짧은 세포질 꼬리 1), KIR2DS2 (킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개 Ig 도메인 및 짧은 세포질 꼬리 2), KIR2DS3 (킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개 Ig 도메인 및 짧은 세포질 꼬리 3), KIR2DS4 (킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개 Ig 도메인 및 짧은 세포질 꼬리 4), KIR2DS5 (킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개 Ig 도메인 및 짧은 세포질 꼬리 5), kir3d, KIR3DL1 (킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1), KIR3DL2 (킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2), KIR3DL3 (킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3), KIR3DP1 (킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개 Ig 도메인 유사 유전자 1, KIR3DS1 (킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개 Ig 도메인 및 짧은 세포질 꼬리 1), KIR3DX1 (킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개 Ig 도메인 X1), KIRREL1 (키레(kirre) 유사 네프린(nephrin) 패밀리 접착 분자 1), KIRREL2 (키레 유사 네프린 패밀리 접착 분자 2), KIRREL3 (키레 유사 네프린 패밀리 접착 분자 3), KIT (KIT 원-종양유전자 수용체 티로신 키나제), L1CAM, LAG3 (림프구 활성화 3), LAIR1 (림프구 관련 면역글로불린 유사 수용체 1), LAIR2 (림프구 관련 면역글로불린 유사 수용체 2), LEPR (렙틴 수용체), LILRA1 (백혈구 면역글로불린 유사 수용체 A1), LILRA2 (백혈구 면역글로불린 유사 수용체 A2), LILRA3 (백혈구 면역글로불린 유사 수용체 A3, LILRA4 (백혈구 면역글로불린 유사 수용체 A4), LILRA5 (백혈구 면역글로불린 유사 수용체 A5), LILRA6 (백혈구 면역글로불린 유사 수용체 A6), LILRB1 (백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B1), LILRB2 (백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B2), LILRB3 (백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B3), LILRB4 (백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B4), LILRB5 (백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B5), LILRP2, LRIG1, LRIG2, LRIG3, LRIT1, LRRC4, LSAMP, LSR (지방분해 촉진 지방 단백질 수용체), LY9 (림프구 항원 9), MADCAM1 (점막 혈관 어드레스인(addressin) 세포 접착 분자 1), MAG (미엘린 관련 당단백질), MALT1 (MALT1 파라카스파제), MCAM (흑색종 세포 접착 분자), MDGA1 (글리코실포스파티딜이노시톨 앵커 1을 함유하는 MAM 도메인), MDGA2 (글리코실포스파티딜이노시톨 앵커 2을 함유하는 MAM 도메인), MERTK (MER 원-종양유전자, 티로신 키나제), MFAP3, MIR, MILR1 (비만 세포 면역글로불린 유사 수용체 1), MMP23A (매트릭스 메탈로펩티다제(matrix metallopeptidase) 23A (유사유전자)), MMP23B (매트릭스 메탈로펩티다제 23B), MUSK (근육 관련 수용체 티로신 키나제), MXRA5 (매트릭스 리모델링 관련 5), MYBPC3, MYOM1 (미오메신(myomesin) 1), MYOM2 (미오메신 2), MYOM3 (미오메신 3), NCA, NCAM1, NCAM2, NCR1 (자연 세포독성 유발 수용체 1), NEGR1, NEO1, NFASC, NOPE, NPHS1 (NPHS1, 네프린), NPTN (뉴로플라스틴), NRCAM (뉴런 세포 접착 분자), NTRK1 (신경영양 수용체 티로신 키나제 1), NRG1, NT, NTRK3, OBSCN, OBSL1 (옵스쿨린(obscurin) 유사 1), OPCML, OSCAR (파골세포 관련, 면역글로불린-유사 수용체), PAPLN, PDCD1LG2 (프로그램된 세포 사멸 1 리간드 2), PDGFRA (혈소판 유래 성장 인자 수용체 알파), PDGFRB (혈소판 유래 성장 인자 수용체 베타), PDGFRL (혈소판 유래 성장 인자 수용체 유사), PECAM1 (혈소판 및 내피 세포 접착 분자 1), PRODH2, PSG1 (임신 특이적 베타-1-당단백질 1), PSG2 (임신 특이적 베타-1-당단백질 2), PSG3 (임신 특이적 베타-1-당단백질 3), PSG4 (임신 특이적 베타-1-당단백질 4), PSG5 (임신 특이적 베타-1-당단백질 5), PSG6 (임신 특이적 베타-1-당단백질 6), PSG7 (임신 특이적 베타-1-당단백질 7 (유전자/유사유전자)), PSG8 (임신 특이적 베타-1-당단백질 8), PSG9 (임신 특이적 베타-1-당단백질 9), PSG10 (임신 특이적 베타-1-당단백질 10),

PSG11 (임신 특이적 베타-1-당단백질 11), PSG11s' (임신 특이적 베타-1-당단백질 11s'), PTGFRN (프로스타글란딘 F2 수용체 억제자), PTK7 (단백질 티로신 키나제 7 (불활성)), PTPRD (단백질 티로신 포스파타제, 수용체 타입 D), PTPRK (단백질 티로신 포스파타제, 수용체 타입 K), PTPRM (단백질 티로신 포스파타제, 수용체 타입 M), PTPRS 단백질 티로신 포스파타제, 수용체 타입 S), PTPRT (단백질 티로신 포스파타제, 수용체 타입 T), PTPsigma, PUNC, PVR (폴리오바이러스 수용체), PVRL1, PVRL2, PVRL4, NECTIN1 (넥틴 세포 접착 분자 1), NECTIN2 (넥틴 세포 접착 분자 2), NECTIN3 (넥틴 세포 접착 분자 3), RAGE, ROBO3 (라운드어바웃 가이던스 수용체(roundabout guidance receptor) 3), SCN1B (나트륨 전압 게이트 채널 베타 서브유닛 1), SDK1 (사이드킥 세포 접착 분자 1), SDK2 (사이드킥 세포 접착 분자 2), SEMA3A (세마포린 3A), SEMA3B (세마포린 3B), SEMA3E (세마포린 3E), SEMA3F (세마포린 3F), SEMA3G (세마포린 3G), SEMA4C (세마포린 4C), SEMA4D (세마포린 4D), SEMA4G (세마포린 4G), SEMA7A 8 세마포린 7A (존 밀턴 하겐 혈액 그룹(John Milton Hagen blood group))), SIGIRR (단일 Ig 및 TIR 도메인 포함), SIGLEC1 (시알산 결합 Ig 유사 렉틴 1), SIGLEC5 (시알산 결합 Ig 유사 렉틴 5), SIGLEC6 (시알산 결합 Ig 유사 렉틴 6), SIGLEC7 (시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7), SIGLEC8 (시알산 결합 Ig 유사 렉틴 8), SIGLEC9 (시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9), SIGLEC10 (시알산 결합 Ig 유사 렉틴 10), SIGLEC11 (시알산 결합 Ig 유사 렉틴 11), SIGLEC12 (시알산 결합 Ig 유사 렉틴 12 (유전자/유사유전자)), SIGLEC14 (시알산 결합 Ig 유사 렉틴 14), SIGLEC15 (시알산 결합 Ig 유사 렉틴 15), SLAMF1 (신호 림프구 활성화 분자 패밀리 멤버 1), SLAMF6 (SLAM 패밀리 멤버 6), SLAMF8 (SLAM 패밀리 멤버 8), SIRPG; TARM1 (골수세포 1 상의 T-세포-상호작용, 활성화 수용체), TEK (TEK 수용체 티로신 키나제), THY1(Thy-1 세포 표면 항원), TIE1 (면역글로불린 유사 및 EGF 유사 도메인 1을 갖는 티로신 키나제), TMEM81 (막관통 단백질 81), TMIGD1 (막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 1), TMIGD2 (막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2), TTN (titin), TYRO3 (TYRO3 단백질 티로신 키나제), UNC5D, VCAM1 (혈관 세포 부착 분자 1), VSIG1 (V-세트 및 면역 글로불린 도메인 함유 1), VSIG2 (V-세트 및 면역 글로불린 도메인 함유 2), VSIG4 (V-세트 및 면역 글로불린 도메인 함유 4), VSIG10 (V-세트 및 면역 글로불린 도메인 함유 10), VSIG10L (V-세트 및 면역 글로불린 도메인 함유 10 유사), VSTM1 (V-세트 및 막관통 도메인 함유 1), VTCN1 (T-세포 활성화 억제자 1을 포함하는 V-세트 도메인), ZPBP (조나 펠루시다(zona pellucida) 결합 단백질), 또는 ZPBP2 (조나 펠루시다 결합 단백질 2).

[0075] 보다 바람직하게는, Ig-유사 도메인은 하기 단백질 중 어느 하나의 Ig-유사 도메인이다: CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD22, CD33, CD80, CD86, 특히 CD4.

[0076] Ig-유사 도메인의 보다 바람직한 예시는 하기에 기재되어 있다.

[0077] 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 (알려진) 단백질의 세포 외 및/또는 세포 내 도메인을 포함하거나 이로 구성되는 것이 바람직하다. 또한, 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 바람직하게는 (알려진) 용해성 구상 단백질의 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 보다 바람직하게는, 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 (알려진) 단백질의 세포 외 도메인 또는 (알려진) 용해성 구상 단백질의 도메인을 포함하거나 이로 구성된다.

[0078] 바람직하게는, 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 1000개 이하의 아미노산, 보다 바람직하게는 750개 이하의 아미노산, 더욱더 바람직하게는 500개 이하의 아미노산, 더욱 더 바람직하게는 400개 이하의 아미노산, 특히 바람직하게는 300개 이하의 아미노산 및 가장 바람직하게는 275개 또는 250개 이하의 아미노산 길이를 갖는다. 또한, 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 5 내지 1000개 아미노산, 더욱 바람직하게는 10 내지 750개 아미노산, 더욱 더 바람직하게는 20 내지 500개 아미노산, 더욱더 바람직하게는 50 내지 400개 아미노산, 특히 바람직하게는 70 내지 300개 아미노산, 및 가장 바람직하게는 75 내지 275개 또는 100 내지 250개 아미노산의 길이를 갖는 것이 바람직하다

[0079] 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 150 kDa 이하, 더욱 바람직하게는 100 kDa 이하, 더욱 바람직하게는 80 kDa 이하, 더욱 더 바람직하게는 70 kDa 이하, 특히 바람직하게는 50 kDa 이하, 가장 바람직하게는 30 또는 25 kDa 이하의 크기를 갖는 것이 바람직하다. 또한, 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 0.5 kDa 내지 150 kDa, 보다 바람직하게는 1 kDa 내지 100 kDa, 더욱 더 바람직하게는 2.5 kDa 내지 80 kDa, 더욱 더 바람직하게는 5 kDa 내지 70 kDa, 특히 바람직하게는 7.5 kDa 내지 50 kDa, 가장 바람직하게는 10 kDa 내지 30 또는 25 kDa의 크기를 갖는 것이 바람직하다.

[0080] 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 단량체성 도메인 또는 다량체성 도메인을 포함할 수 있다. 모노머 도메인은 도메인이며, 이는 임의의 추가적인 (추가) 도메인의 관여 없이 기능성을 중재한다. 다량체 도메인, 예를 들어 이량체를 형성하는 2개의 도메인 또는 삼량체를 형성하는 3개의 도메인은 특히 다량

체, 예를 들어 이량체 또는 삼량체로써 이들의 기능을 함께 매개한다. 다량체 도메인의 경우, 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 다량체를 형성하기에 충분한 유연성을 제공하기 위해 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함할 수 있으며, 특히 링커는 하나 이상의 다량체 도메인(들), 예를 들어 2개의 다량체 도메인 사이 또는 모든 다량체 도메인의 각면에서 (직접적으로) 인접하여 위치할 수 있다. 바람직하게는, 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 하나 이상의 단량체 도메인(들)을 포함하거나 이로 구성된다.

[0081] 일반적으로, 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 하나의 단일 단백질 도메인 또는 하나 이상의 단백질 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. "하나 이상의 단백질 도메인"은 상기 기재된 바와 같은 다량체 도메인 및/또는 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 단량체 도메인일 수 있다. 예를 들어, 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 2개 또는 3개의 모노머 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있으며, 이는 동일하거나 상이한 기능성을 매개할 수 있고 및/또는 링커에 의해 임의로 연결될 수 있다. 예를 들어, 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 (고유한) 단백질 도메인을 포함할 수 있다.

[0082] 바람직하게는, (추가) 기능성 도메인은 인간 단백질, 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 이의 단편 (특히 도메인) 또는 유도체이다.

[0083] 특히, (추가) 기능성 도메인은 GS-링커와 같은 링커 (펩타이드)가 아니다. (추가) 기능성 도메인이 GS-링커와 같은 링커(펩타이드)를 임의로 포함할 수 있지만, 바람직하게는 GS-링커와 같은 링커 (펩타이드)로 구성되지는 않는다. 즉, (추가) 기능성 도메인이 GS-링커와 같은 링커 (펩타이드)를 포함하더라도, 바람직하게는 2개의 펩타이드를 서로 (순수하게) 연결시키는 것과는 별개의 기능을 매개하는 추가 아미노산 서열을 포함한다. 따라서, (추가) 기능성 도메인은 바람직하게는 GS-링커와 같은 링커 (펩타이드)와 구별된다. 특히, (추가) 기능성 도메인은 GS-링커와 같은 링커 (펩타이드)를 포함하지 않을 수 있다. 일반적으로, (추가) 기능성 도메인에 의해 제공되는 기능성은 바람직하게는 단지 2개의 (폴리-) 펩타이드의 연결이 아니다. (추가) 기능성 도메인이 인접한 가변 및 불변 도메인과 같은 2개의 (폴리-)펩타이드를 "연결"할 수 있고, 선택적으로 유연성을 제공하지만, (추가) 기능성 도메인은 바람직하게는 (폴리-) 펩타이드 결합 및 유연성과 별개의 (추가) 기능을 제공한다.

[0084] 바람직하게는, 제2 폴리펩타이드 사슬은 (추가) 기능성 도메인 (v)을 포함한다. 이 경우에, 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬은 둘 다 (추가) 기능성 도메인을 포함함으로써, 2개의 별개의 (별도의) (추가) 기능성 도메인을 갖는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 생성한다. 제1 폴리펩타이드 사슬 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 동일하거나 상이할 수 있으며, 즉 동일하거나 상이한 기능성 도메인일 수 있다. 다시 말해서, 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인이 동일한 아미노산 서열을 갖더라도, 이들 (추가) 기능성 도메인은 "독립적"이며, 즉 이들의 기능이 서로 독립적으로 매개된다. 예를 들어, 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 별개의 표적(예를 들어, 동일한 항원의 별개의 항원 또는 별개의 에피토프; 별개의 분자 또는 동일한 분자의 별개의 부분)에 결합하며 독립적인 결합 부위 중 어느 것도 이의 표적에 결합하기 위해 다른 것을 요구하거나 포함하지 않는다.

[0085] 그러나, 보다 바람직하게는 제2 폴리펩타이드 사슬은 (추가) 기능성 도메인 (v)를 포함하지 않으며, 제2 폴리펩타이드 사슬의 가장 C-말단 가변 도메인의 C-말단은 제2 폴리펩타이드 사슬의 가장 N-말단 불변 도메인의 N-말단에 직접 결합되는 것이 바람직하다. 예를 들어, 제2 폴리펩타이드 사슬이 경쇄인 경우, 가장 C- 말단 VL 도메인(또는 유일한 VL 도메인)의 C-말단은 바람직하게는 CL 도메인의 N-말단에 직접 결합된다. 예를 들어, 제2 폴리펩타이드 사슬이 중쇄인 경우, 가장 C-말단 VH 도메인(또는 유일한 VH 도메인)의 C- 말단은 바람직하게는 CH1 도메인의 N-말단에 직접 결합된다.

[0086] 따라서, 본 발명은 또한 제1 폴리펩타이드 사슬 및 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하고,

[0087] 여기서 상기 제1 폴리펩타이드 사슬은 N- 에서 C- 말단 방향으로

[0088] (i) 하나 이상의 가변 도메인;

[0089] (ii) (추가) 기능성 도메인 및

[0090] (iii) 하나 이상의 불변 도메인을 포함하며; 및

[0091] 여기서 상기 제2 폴리펩타이드 사슬은 N- 에서 C- 말단 방향으로

[0092] (iv) 제1 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 가변 도메인과 항원 결합 부위를 형성하는 하나 이상의 가변 도메인; 및

[0093] (v) 하나 이상의 불변 도메인을 포함하며,

[0094] 제2 폴리펩타이드 사슬의 가장 C-말단 가변 도메인의 C- 말단은 제2 폴리펩타이드 사슬의 가장 N-말단 불변 도메인의 N-말단에 직접 결합되는 것을 특징으로 한다.

[0095] 또한, "기능성 도메인"이라는 용어는 기능적 단위, 예를 들어 상기 기재된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편의 기능적 단위를 의미한다. 간단히 말하면, 기능성 도메인은 통상적으로 단백질, 예를 들어 상기 기재된 바와 같은 (추가) 작용성(functionality)을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 따라서, (추가) 기능성 도메인은 일반적으로 (추가) 기능을 제공하는데 필요한 모든 아미노산/서열을 함유한다. 특히, 제1 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인 (ii)는 상기에서 보다 상세하게 기술된 바와 같이 제2 폴리펩타이드 사슬의 단편을 포함하지 않는다.

[0096] 특히 바람직하게는, 제1 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 상기 기재된 바와 같은 Ig-유사 도메인을 포함하거나 이로 구성된다. Ig-유사 도메인의 바람직한 예시는 상기 기술된 것 및 하기 기술된 것을 포함한다.

[0097] 제1 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 (알려진) 단백질의 세포 외 및/또는 세포 내 도메인을 포함하거나 이로 구성되는 것이 바람직하다. 또한, 제1 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 바람직하게 (알려진) 가용성 구상 단백질의 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 보다 바람직하게는, 제1 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 (알려진) 단백질의 세포 외 도메인 또는 (알려진) 가용성 구상 단백질의 도메인을 포함하거나 이로 구성된다.

[0098] 바람직하게는, 제1 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 1000개 이하의 아미노산, 보다 바람직하게는 750개 이하의 아미노산, 더욱 더 바람직하게는 500개 이하의 아미노산, 더욱 더 바람직하게는 400개 이하의 아미노산, 특히 바람직하게는 300개 이하의 아미노산 및 가장 바람직하게는 275개 또는 250개 이하의 아미노산의 길이를 갖는다. 또한, 제1 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 5 내지 1000개 아미노산, 더욱 바람직하게는 10 내지 750개 아미노산, 더욱 더 바람직하게는 20 내지 500개 아미노산, 더욱 더 바람직하게는 50 내지 400개 아미노산, 특히 바람직하게는 70 내지 300개 아미노산, 및 가장 바람직하게는 75 내지 275개 또는 100 내지 250개 아미노산의 길이를 갖는 것이 바람직하다.

[0099] 또한, 제1 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 150 kDa 이하, 더욱 바람직하게는 100 kDa 이하, 더욱 바람직하게는 80 kDa 이하, 더욱 더 바람직하게는 70 kDa 이하, 특히 바람직하게는 50 kDa 이하, 및 가장 바람직하게는 30 또는 25 kDa 이하의 크기를 갖는 것이 바람직하다. 또한, 제1 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 0.5 kDa 내지 150 kDa, 보다 바람직하게는 1 kDa 내지 100 kDa, 더욱 더 바람직하게는 2.5 kDa 내지 80 kDa, 더욱 더 바람직하게는 5 내지 70 kDa, 특히 바람직하게는 7.5 내지 50 kDa, 가장 바람직하게는 10 내지 30 또는 25 kDa의 크기를 갖는 것이 바람직하다.

[0100] 제1 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 상기 기재된 바와 같은 모노머 도메인 또는 멀티머 도메인을 포함할 수 있다. 또한, 제1 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 상기 기재된 바와 같이 하나의 단일 단백질 도메인 또는 하나 이상의 단백질 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다.

[0101] 바람직하게는, (추가) 기능성 도메인은 인간 단백질, 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 이의 단편 (특히 도메인) 또는 유도체이다.

[0102] 특히, (추가) 기능성 도메인은 상기 기술된 GS-링커와 같은 링커 (펩타이드)가 아니다. (추가적인) 기능성 도메인이 GS-링커와 같은 링커 (펩타이드)를 임의로 포함할 수 있지만, 바람직하게는 GS-링커와 같은 링커 (펩타이드)로 구성되지는 않는다. 즉, (추가) 기능성 도메인이 GS-링커와 같은 링커 (펩타이드)를 포함하더라도, 바람직하게는 2개의 펩타이드를 서로 (순수하게) 연결시키는 것과는 별개의 기능을 매개하는 추가 아미노산 서열을 포함한다. 따라서, (추가) 기능성 도메인은 바람직하게는 GS-링커와 같은 링커 (펩타이드)와 구별된다. 특히, (추가) 기능성 도메인은 GS-링커와 같은 링커 (펩타이드)를 포함하지 않을 수 있다. 일반적으로, (추가) 기능성 도메인에 의해 제공되는 기능성은 바람직하게는 단지 2개의 (폴리-)펩타이드의 연결이 아니다. (추가) 기능성 도메인이 인접한 가변 및 불변 도메인과 같은 2개의 (폴리-)펩타이드를 "연결"할 수 있고, 선택적으로 유연성을 제공하지만, (추가) 기능성 도메인은 바람직하게는 (폴리-)펩타이드 결합 및 유연성과 별개의 (추가) 기능을 제공한다.

[0103] 더욱이, 제2 폴리펩타이드 사슬의 가장 C-말단 가변 도메인의 C-말단은 바람직하게는 제2 폴리펩타이드 사슬의 가장 N-말단 불변 도메인의 N- 말단에 직접 결합된다. 예를 들어, 제2 폴리펩타이드 사슬이 경쇄인 경우, 가장 C-말단 VL 도메인(또는 유일한 VL 도메인)의 C-말단은 바람직하게는 CL 도메인의 N-말단에 직접 결합된다. 예를 들어, 제2 폴리펩타이드 사슬이 중쇄인 경우, 가장 C- 말단 VH 도메인(또는 유일한 VH 도메인)의 C- 말단은 바람직하게는 CH1 도메인의 N- 말단에 직접 결합된다.

[0104] 일반적으로, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 제1 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 불변 도메인은 중쇄 불변 도메인, 바람직하게 적어도 CH1 불변 도메인을 포함하는 것이 바람직하며, 제2 폴리펩타이드 사슬의 불변 도메인은 경쇄 불변 도메인 CL이다. 보다 바람직하게는, 제1 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 불변 도메인은 중쇄 불변 도메인이고, 바람직하게는 적어도 CH1 불변 도메인을 포함하고, 제1 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 가변 도메인은 중쇄 가변 도메인 VH이며, 제2 폴리펩타이드 사슬의 불변 도메인은 경쇄 불변 도메인 CL이고, 제2 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인 VL이다. 다시 말해서, 제1 폴리펩타이드 사슬은 중쇄이거나 이로부터 유래되고 제2 폴리펩타이드 사슬은 경쇄이거나 이로부터 유래되는 것이 바람직하다. 제1 폴리펩타이드 사슬의 불변 영역은 3개의 불변 도메인, 즉 CH1, CH2 및 CH3 (특히, N-에서 C-말단 방향으로 CH1-CH2-CH3)을 포함하는 것이 특히 바람직하며, 가장 바람직하게는 CH1 및 CH2 사이에 힌지 영역을 갖는다.

[0105] 대안적으로, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 제1 폴리펩타이드 사슬의 불변 도메인은 경쇄 불변 도메인 CL이며, 제2 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 불변 도메인은 중쇄 불변 도메인, 바람직하게는 CH1 불변 도메인을 포함하는 중쇄 불변 도메인인 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 제1 폴리펩타이드 사슬의 불변 도메인은 경쇄 불변 도메인 CL이고, 제1 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인 VL이고, 제2 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 불변 도메인은 중쇄 불변 도메인, 바람직하게는 적어도 CH1 불변 도메인을 포함하는 중쇄 불변 도메인이고, 제2 폴리펩타이드 사슬의 하나 이상의 가변 도메인은 중쇄 가변 도메인 VH이다. 다시 말해서, 제2 폴리펩타이드 사슬은 중쇄이거나 이로부터 유래되고 제1 폴리펩타이드 사슬은 경쇄이거나 이로부터 유래되는 것이 바람직하다. 제2 폴리펩타이드 사슬의 불변 영역은 3개의 불변 도메인, 즉 CH1, CH2 및 CH3 (특히, N-에서 C-말단 방향으로 CH1-CH2-CH3)을 포함하는 것이 특히 바람직하며, 가장 바람직하게는 CH1 및 CH2 사이에 힌지 영역을 갖는다.

[0106] 또한, 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬에서, (추가) 기능성 도메인 (및/또는 제2 폴리펩타이드가 (추가) 기능성 도메인을 포함하지 않는 경우 가변 영역)에 직접 인접한 불변 도메인은 Fc 영역에 기여하지 않는 것이 바람직하다. 천연 항체에서, 가변 도메인 옆의 불변 영역, CH1 및 CL은 통상적으로 Fc 영역에 기여하지 않는다. 따라서, 하나의 폴리펩타이드 사슬 (제1 또는 제2)은 CH1 불변 도메인을 포함하는 반면, 다른 폴리펩타이드 사슬(제1 또는 제2의 다른 것)은 CL 불변 도메인을 포함하는 것이 바람직하다.

[0107] 바람직하게, 중쇄 불변 도메인, 특히 CH1 또는 임의의 다른 중쇄 불변 도메인은 다음 종류로부터 선택된다: γ, α, μ, ε 및 δ; 바람직하게 γ, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 or IgG4로부터와 같은 것.

[0108] 또한, 경쇄 불변 도메인, 특히 CL은 다음 종류로부터 선택되는 것이 바람직하다: κ 및 λ.

[0109] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 재조합 항체 또는 항원 결합 단편이다. 본 명세서에 사용된 "재조합"이라는 용어는 재조합 항체 또는 항체 단편이 자연에서 발생하지 않음을 의미한다.

[0110] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인(ii) 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인(v)은 담체 도메인, 리포터 도메인, 태그, 국소화 도메인, (독립적인) 결합 부위, 효소 또는 효소 도메인, 수용체 또는 이의 기능성 단편, 또는 리간드 또는 이의 기능성 단편을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0111] 바람직하게는, 본 발명에 따른 제1 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (ii) 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (v), 또는 이의 항원 결합 단편은 효소 또는 이의 효소 도메인을 포함하거나 이로 구성된다. "효소"는 폴리펩타이드 또는 단백질 촉매이며, 즉 효소는 통상적으로 화학 반응을 가속화시킨다. 효소가 작용할 수 있는 분자를 기질이라고 하며, 효소는 기질을 생성물로 알려진 다른 분자로 변환한다. 세포 내 거의 모든 대사 과정은 생명을 유지하기에 충분히 빠른 속도로 발생하기 위해 효소가 필요하다. 바람직한 효소는 산화환원효소, 트랜스퍼라제, 가수분해효소, 지방분해효소, 이성질화효소 및 리가아제를 포함한다. 이량체를 형성하는 효소의 경우, 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인은 링커에 의해 연결된 2개의 동일한 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 효소는 특정 부위, 예를 들어 종양에서 전구 약물을 활성화시키는데 유용할 수 있다.

바람직한 효소의 예시 및 이러한 효소를 포함하는 항체의 용도는 Andrady C, Sharma SK, Chester KA; Antibody-enzyme fusion proteins for cancer therapy; Immunotherapy. 2011 Feb;3(2):193-211 and in Boado RJ1, Zhang Y, Zhang Y, Xia CF, Wang Y, Pardridge WM; Genetic engineering of a lysosomal enzyme fusion protein for targeted delivery across the human blood-brain barrier; Biotechnol Bioeng. 2008 Feb 1;99(2):475-84에 기술되어 있다.

[0112] 바람직한 효소는 탈수소효소, 루시퍼라제, DMSO 환원효소, 알코올 탈수소효소(NAD), 알코올 탈수소효소 (NADP), 호모세린 탈수소효소, 아미노프로판올 산화환원효소, 디아세틸 환원효소, 글리세롤 탈수소효소, 프로판디올-포스페이트 탈수소효소, 글리세롤-3- 포스페이트 탈수소효소(NAD+), D-자일룰로스 환원효소, L-자일룰로스 환원효소, 젖산 탈수소효소, 말레이트 탈수소효소, 이소시트레이트 탈수소효소, HMG-CoA 환원효소, 포도당 산화효소, L-굴로노락톤 산화효소, 티아민 산화효소, 크산틴 산화효소, 아세틸알데히드 탈수소효소, 글리세르알데히드 3-포스페이트 탈수소효소, 피루브산 탈수소효소, 옥소글루타레이트 탈수소효소, 빌리버딘 환원효소, 모노아민 산화효소, 디히드로폴레이트 환원효소, 메틸렌테트라히드로폴레이트 환원효소, 사르코신 산화효소, 디히드로벤조페난트리딘 산화효소, NADH 탈수소효소, 요산염 산화효소, 아질산염 환원효소, 질산염 환원효소, 글루타티온 환원효소, 티오레독신 환원효소, 아황산 산화효소, 시토크롬 c 산화효소, 코엔자임 Q-시토크롬 c 환원효소, 카테콜 산화효소, 락케이스(Laccase), 시토크롬 c 과산화효소, 카탈라제, 미엘로퍼옥시다제, 티로이드 과산화효소, 글루타티온 과산화효소, 4-히드록시페닐피루베이트 디옥시게나제, 레닐라-루시페린 2-모노옥시게나제, 시프리디나(Cypridina)-루시페린 2-모노옥시게나제, 반딧불(Firefly) 루시퍼라제, 와타세니아-루시페린 2-모노옥시게나제, 오플로포러스(Oplophorus)-루시페린 2-모노옥시게나제, 아로마타제, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, 시토크롬 P450 산화효소, 산화 질소 디옥시게나제, 산화 질소 합성효소, 아로마타제, 페닐알라닌 하이드록실라제, 티로시나제, 수퍼옥시드 디스뮤타제, 세룰로플라스민(Ceruloplasmin), 니트로게나제, 디오디나제(Deiodinase), 글루타티온 S-트랜스퍼라제, 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제, DNA 메틸트랜스퍼라제, 히스톤 메틸트랜스퍼라제, ATCase, 오르니틴 트랜스카르바모일라제, 아미노레불린산 합성효소, 콜린 아세틸트랜스퍼라제, 인자 XIII, 감마 글루타밀 트랜스펩티다제, 트랜스글루타미나제, 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼 라제, 티아미나제, 알라닌 트랜스아미나제, 아스파르테이트 트랜스아미나제, 부티레이트 키나제, 뉴클레아제, 엔도뉴클레아제, 엑소뉴클레아제, 산 가수분해효소, 포스포리파제 A, 포스포리파제 C, 아세틸콜린에스테라제, 콜린에스테라제, 리포프로테인 리파제, 유비퀴틴 카르복시-말단 가수분해효소 L1, 포스파타제, 알칼리 포스파타제, 과당 비스포스파타제, CGMP 특이적 포스포디에스테라제 타입 5, 포스포리파제 D, 제한 효소 타입 1, 제한 효소 탕비 2, 제한 효소 타입 3, 제한 효소 타입 4, 데옥시리보뉴클레아제 I, RNase H, 리보뉴클레아제, 아밀라제, 수크라제, 키티나제, 리소자임, 말타제, 락타제, 베타-갈락토시다제, 히알루로니다제, 아데노실메티오닌 가수분해효소, S-아데노실-L-호모시스테인 가수분해효소, 알케닐글리세로포스포콜린 가수분해효소, 알케닐글리세로포스포에탄올아민 가수분해효소, 콜레스테롤-5,6-옥사이드 가수분해효소, 헤폭실린-에폭사이드 가수분해효소, 이소코리스마타제, 류코트리엔-A4 가수분해효소, 리모넨-1,2-에폭사이드 가수분해효소, 마이크로솜 에폭사이드 가수분해효소, 트랜스-에폭시숙시네이트 가수분해효소, 알라닌 아미노펩티다제, 안지오텐신 전환 효소, 세린 프로테아제, 키모트립신, 트립신, 트롬빈, 인자 X, 플라스민, 아크로신, 인자 VII, 인자 IX, 프롤릴 올리고펩티다제, 인자 XI, 엘라스타제, 인자 XII, 프로테나제 K, 조직 플라스미노겐 활성화제, 단백질 C, 세퍼라제, 펩신, 레닛(Rennet), 레닌(Renin), 트립시노겐, 플라스멥신(Plasmepsin), 매트릭스 메탈로프로테나제, 메탈로엔도펩티다제, 우레아제, 베타-락타마제, 아르기나제, 아데노신 디아미나제, GTP 시클로하이드롤라제 I, 니트릴라제, 헬리카제, DnaB 헬리카제, RecQ 헬리카제, ATPase, NaKATPase, ATP 합성효소, 키누레니나제, 할로아세테이트 데할로게나제, 리아제, 오르니틴 디카르복실라제, 우리딘 모노포스페이트 합성효소, 방향족-L-아미노산 디카르복실라제, 루비스코(RubisCO), 탄산탈수효소, 트립토판 합성효소, 페닐알라닌 암모니아-리아제, 시스타티오닌 감마-리아제, 시스타티오닌 베타-리아제, 류코트리엔 C4 합성효소, 디클로로메탄 디할로게나제, 할로히드린 디할로게나제, 아데닐레이트 시클라제, 구아닐레이트 시클라제, 아미노산 라세마제: 페닐알라닌 라세마제, 세린 라세마제, 만델레이트 라세마제, UDP-글루코스 4-에피메라제, 메틸말로닐 CoA 에피머라제, FKBP: FKBP1A, FKBP1B, FKBP2, FKBP3, FKBP5, FKBP6, FKBP8, FKBP9, FKBP10, FKBP52, FKBPL, 사이클로필린, 팔불린, 프롤릴 이소머라제, 2-클로로-4-카르복시메틸렌부-2-텐-1,4-놀라이드 이소머라제, 베타-카로틴 이소머라제, 파네솔 2-이소머라제, 푸릴푸라미드 이소머라제, 리놀레이트 이소머라제, 말레이트 이소머라제, 말레일아세토아세테이트 이소머라제, 말레일피루베이트 이소머라제, 팔불린, 포토이소머라제, 프롤릴코펜 이소머라제, 프롤릴 이소머라제, 레티날 이소머라제, 레티놀 이소머라제, 제타-카로틴 이소머라제, 에놀릴 CoA 이소머라제, 단백질 이황화 이소머라제, 포스포글루코무타제, 무코네이트 사이클로이소머라제, 3-카르복시-시스,시스-무코네이트 사이클로이소머라제, 테트라하이드록시프테리딘 사이클로이소머라제, 이노시톨-3-포스페이트 합성효소, 카르복시-시스,시스-무코네이트 사이클라제,

칼콘(Chalcone) 이소머라제, 클로로무코네이트 사이클로이소머라제, (+)-보르닐 디포스페이트 합성효소, 사이클로유칼레놀 사이클로이소머라제, 알파-피넨-옥사이드 디사이클라제, 디클로로무코네이트 사이클로이소머라제, 코팔릴 디포스페이트 합성효소, Ent-코팔릴 디포스페이트 합성효소, Syn-코팔릴-디포스페이트 합성효소, 테르펜 테디에닐-디포스페이트 합성효소, 할리마디에닐-디포스페이트 합성효소, (S)-베타-마크로카르펜 합성효소, 리코펜 엡실론-사이클라제, 리코펜 베타-사이클라제, 프로솔라나피론-III 사이클로이소머라제, D-리보스 피라나제, 스테로이드 델타 이소머라제, 토포이소머라제, 6-카르복시테트라하이드롭테린 합성효소, FARSB, 글루타민 합성효소, CTP 합성효소, 아르기니노숙시네이트 합성효소, 피루베이트 카르복실라제, 아세틸-CoA 카르복실라제, 및 DNA 리가제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0113] 보다 바람직한 효소는 카르복시펩티다제, β-락타마제, 사이토신 디아미나제, β-글루쿠로니다제, 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라제, 그랜자임 B, 카스파제 및 RNase, 예를 들어 HPR (인간 췌장 RNase, 바르네이즈(barnase), 소 정액(bovine seminal) RNase, 온코나제, RapLR1, 안지오게닌, 다이서, DIS3-유사 엑소뉴클레아제 2, 포스포디에스테라제 ELAC 2, RNase HIII, RNase T2, 및 tRNA 스플라이싱 리보뉴클레아제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0114] 효소의 기능성 단편은 기능성을 매개하는 능력을 갖는 효소의 임의의 단편일 수 있다. 일반적으로 이러한 단편을 "도메인"으로 지칭한다. 따라서, 효소의 기능성 단편은 효소의 임의의 도메인일 수 있다. 바람직한 예시는 상기 기재된 (예시된) 효소의 기능성 단편 (예를 들어, 도메인)을 포함한다. 바람직하게는, (추가) 기능성 도메인을 포함하는 효소의 기능성 단편은 효소의 촉매적 도메인이다. 효소의 촉매 도메인은 효소 반응을 일으키는 기질과 상호 작용하는 효소의 영역이다. 예를 들어, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 다음 효소 중 어느 하나의 촉매 도메인일 수 있다: 카르복시펩티다제, β-락타마제, 사이토신 디아미나제, β-글루쿠로니다제, 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라제, 그랜자임 B, 카스파제 및 RNase, 예를 들어 HPR (인간 췌장 RNase, 바르네이즈(barnase), 소 정액(bovine seminal) RNase, 온코나제, RapLR1, 안지오게닌, 다이서, DIS3-유사 엑소뉴클레아제 2, 포스포디에스테라제 ELAC 2, RNase HIII, RNase T2, 및 tRNA 스플라이싱 리보뉴클레아제.

[0115] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (ii) 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (v)은 담체 도메인을 포함하거나 이로 구성된다. 본 명세서에 사용된 "캐리어 도메인"은 항체를 다른 분자에 접합시키는 아미노산 서열을 지칭한다. 바람직한 예시에서, 담체 도메인은 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 예를 들어 약물, 영상화제 또는 나노입자에 대한 접합(conjugation)을 제공한다. 일반적으로, 본 발명의 맥락에서 유용할 수 있는 접합체의 바람직한 예시는 Wu, A. M., and Senter, P. D. (2005) Arming antibodies: Prospects and challenges for immunoconjugates. Nat. Biotechnol. 23, 1137-1146에 기술되어 있다.

[0116] 예를 들어, 항체에 접합될 수 있는 약물은 항암 약물, 예를 들어 Thomas A, Teicher BA, Hassan R; Antibody-drug conjugates for cancer therapy; Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):e254-62. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30030-4에 기술된 것을 포함한다. 예를 들어, 항체에 접합될 수 있는 영상화제는 Steve Knutson, Erum Raja, Ryan Bomgarden, Marie Nlend, Aoshuang Chen, Ramaswamy Kalyanasundaram, and Surbhi Desai; Development and Evaluation of a Fluorescent Antibody-Drug Conjugate for Molecular Imaging and Targeted Therapy of Pancreatic Cancer; PLoS One 2016; 11(6): e0157762에 기술되어 있다. 이러한 약물은 바람직하게는 세포독성제이다. 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편에 접합될 수 있는 약물의 바람직한 예시는 독소루비신, 말단 절단된(truncated) 슈도모나스 외독소(exotoxin) A, 메이탄시노이드 DM1을 포함한다.

[0117] 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편에 접합될 수 있는 영상화제의 예시는 방사성동위원소, 예를 들어 Schubert M, Bergmann R, FΦrster C, Sihver W, Vonhoff S, Klussmann S, Bethge L, Walther M, Schlesinger J, Pietzsch J, Steinbach J, Pietzsch HJ; Novel Tumor Pretargeting System Based on Complementary l-Configured Oligonucleotides; Bioconjug Chem. 2017 Apr 19;28(4):1176-1188 and in Bhusari P, Vatsa R, Singh G' Parmar M, Bal A, Dhawan DK, Mittal BR, Shukla J; Development of Lu-177-trastuzumab for radioimmunotherapy of HER2 expressing breast cancer and its feasibility assessment in breast cancer patients; Int J Cancer. 2017 Feb 15;140(4):938-947에 기술된 것들을 포함한다. 방사성동위원소의 바람직한 예시는 ^{90}Y, ^{131}I, 및 ^{177}Lu를 포함한다.

[0118] 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편에 접합될 수 있는 영상화제의 추가 예시는 형광 염료, 양자점 및 산화철을

포함한다. 형광 염료의 예시는 하기 리포터 도메인으로 기술된 것을 포함한다. 산화철 나노입자의 예시는 Hengyi Xu, Zoraida P. Aguilar, Lily Yang, Min Kuang, Hongwei Duan, Yonghua Xiong, Hua Wei, and Andrew Wang: Antibody Conjugated Magnetic Iron Oxide Nanoparticles for Cancer Cell Separation in Fresh Whole Blood. Biomaterials. 2011 Dec; 32(36): 9758-9765에 기술되어 있다.

[0119] 항체 접합체(즉, 다른 분자에 접합된 항체)는 당업계에 공지되어 있다. 특히, 항체에 접합된 분자는 절단 가능한 또는 절단 불가능한 링커에 의해 항체에 연결될 수 있다(예를 들어, 다음에 기술된 것과 같이: Thomas H. Pillow. Novel linkers and connections for antibody-drug conjugates to treat cancer and infectious disease. Pharmaceutical Patent Analyst Vol. 6, No. 1, February 3rd, 2017, https://doi.org/10.4155/ppa-2016-0032; or in: Beck A, Goetsch L, Dumontet C, Corvaia N. Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates. Nat Rev Drug Discov. 2017 May;16(5):315-337). 분자를 항체 또는 항원 결합 단편에 연결하는데 사용될 수 있는 이러한 링커의 예시는 예를 들어 EP 2927227 및 Thomas H. Pillow. Novel linkers and connections for antibody-drug conjugates to treat cancer and infectious disease. Pharmaceutical Patent Analyst Vol. 6, No. 1, February 3rd, 2017, https://doi.org/10.4155/ppa-2016-0032에 기술되어 있다. 그러나, 종래 기술에서, 링커는 항체의 Ig-도메인(즉, 항체의 가변 및/또는 불변 도메인)에 직접 부착되며, 이는 항체의 Ig-도메인의 기능성을 방해할 수 있다. 이를 고려하여, 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 (추가) 기능성 도메인은 항체에 대한 링커의 부착에 사용될 수 있다. 바람직한 링커는 추가 시스테인 또는 리신을 함유하도록 조작된다는 점에서 "고전적인" 링커와 다르다. 바람직하게는, 담체 도메인은 부위 특이적 접합에 유용한 하나 이상의 비기본(non-canonical) 아미노산을 포함하며, 예를 들어 Link AJ, Mock ML, Tirrell DA. Non-canonical amino acids in protein engineering. Curr Opin Biotechnol. 2003 Dec;14(6):603-9에 기술된 것과 같다. 또한, 담체 도메인은 특정 효소 (예를 들어 포르밀글리신 생성효소, 소르타제 및/또는 트랜스글루타미나제)에 의해 인식되도록 설계될 수 있고, 이는 특정한 아미노산을 변형시킨 후 Dennler P., Fischer E., Schibli R. Antibody conjugates: From heterogeneous populations to defined reagents. Antibodies. 2015;4:197-224의 섹션 6에 기술된 것처럼 접합에 사용될 수 있다.

[0120] 추가의 바람직한 담체 도메인은 디프테리아 독소, 파상풍 톡소이드 (T), 수막구균(meningococcal) 외막 단백질 복합체 (OMPC), 디프테리아 톡소이드 (D), 및 H. 인플루엔자 단백질(HiD)의 유전자 변형된 교차 반응 물질 (CRM)과 같은 컨쥬게이션을 위한 도메인이며, 예를 들어, Pichichero ME: Protein carriers of conjugate vaccines: characteristics, development, and clinical trials, Hum Vaccin Immunother. 2013 Dec;9(12):2505-23에 기술된 것과 같다.

[0121] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (ii) 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (v)은 리포터 도메인을 포함하거나 이로 구성된다. 리포터 도메인은 통상적으로 리포터 유전자에 의해 암호화된다. 리포터 도메인은 (예를 들어, 세포, 유기체에서) 존재를 쉽게 관찰할 수 있는 이러한 도메인이다. 리포터 도메인은 예를 들어 형광 단백질, 예컨대 GFP/EGFP (녹색 형광 단백질/향상된 녹색 형광 단백질), YFP (황색 형광 단백질), RFP (적색 형광 단백질) 및 CFP (청색 형광 단백질), 루시퍼라제 및 베타-갈락토시다제 및 퍼옥시다제와 같은 효소를 포함한다. 리포터 도메인은 인비보(*in vivo*) 및 엑스비보(*ex vivo*) 접근법에 유용할 수 있다. 예를 들어, 형광 단백질은 특정 파장의 빛으로 여기(excited)될 때 세포가 형광을 일으키고, 루시퍼라제는 세포가 빛을 생성하는 반응을 촉매하게하며, 베타-갈락토시다제와 같은 효소는 기질을 착색된 생성물로 전환시킨다. 특정 리포터와 어떤 종류의 특성 데이터가 필요한지에 따라 리포터를 측정하거나 정량화하는 여러 가지 방법이 있다. 일반적으로, 현미경 검사법은 특히 단일 세포 수준에서 리포터 활동에 대한 공간 및 시간 정보를 모두 얻는 데 유용하다. 유세포 분석기는 많은 세포 집단에 걸친 리포터 활성의 분포를 측정하는 데 가장 적합하다. 플레이트 리더는 일반적으로 시간이 지남에 따라 많은 다양한 샘플의 집단 평균을 측정하는데 가장 적합하다. 주어진 기질에 반응할 수 있는 효소, 예를 들어 베타-갈락토시다제 및 퍼옥시다아제는 예를 들어 인간 샘플의 엑스비보 염색, 예를 들어, 종양 진단에서 유용할 수 있다.

[0122] 바람직하게는, 리포터 도메인은 GFP/EGFP, YFP, RFP, CFP, 루시퍼라제, 베타-갈락토시다제 또는 퍼옥시다제를 코딩하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다. 또한 아래에 설명된 형광 태그는 리포터 도메인으로도 유용하다.

[0123] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (ii) 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (v)은 국소화(localization) 도메인을 포함하거나 이로 구성된다. 일반적으로, 국소화 도메인은 단백질을 특정 표적으로 향하게 하며, 예를 들어 유기체 또는 세포 수준에서 향하게 한다. 국소화 도메인은 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편을 세포내 특정 물리적 위치, 예컨대 핵,

막, 주변세포질, 세포의 외부 분비(secretion)에서 신체의 특정 부분, 또는 다른 곳으로 보낼 수 있다.

[0124] 예를 들어, 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편을 세포로 유도하기 위해, (추가) 기능성 도메인은 세포 침투 펩타이드를 포함하거나 이로 구성될 수 있다. "세포 침투 펩타이드"("CPP", "단백질 형질도입 도메인"/"PTD"로도 지칭됨)라는 용어는 일반적으로 원형질막을 가로 질러 상이한 유형의 카고 분자를 수송할 수 있는 짧은 펩타이드를 지정하는데 사용되며, 따라서, 다양한 분자 화물(나노 크기 입자에서 작은 화학 분자 및 DNA의 큰 단편에 이르기까지)의 세포 흡수를 촉진한다. 세포 침투 펩타이드는 통상적으로 리신 또는 아르기닌과 같은 양으로 하전된 아미노산의 높은 상대 풍부도를 함유하거나 극성/하전된 아미노산 및 비극성, 소수성 아미노산의 교대 패턴을 함유하는 서열을 갖는 아미노산 조성을 갖는다. 이들 2가지 유형의 구조는 각각 다중양이온성 또는 양친매성으로 지칭된다. 통상적으로, 세포 침투 펩타이드(CPP)는 세포막을 통과하여 대부분의 세포 유형으로 들어갈 수 있는 능력을 갖는 8 내지 50개 잔기의 펩타이드다. 대안적으로, 이들은 또한 천연 단백질에서 발생하는 것으로서 그 기원을 반영하는 단백질 형질도입 도메인 (PTD)으로 불린다. Green 및 Lowenstein과 동시에 Frankel 및 Pabo는 트랜스-활성화 전사 활성화제(trans-activating transcriptional activator) 인간 면역결핍바이러스 1 (HIV-TAT)로부터 세포로 침투하는 능력을 기술하였다(Frankel, A.D. and C.O. Pabo, Cellular uptake of the tat protein from human immunodeficiency virus. Cell, 1988. 55(6): p. 1189-93). 1991년, 초파리(Drosophila melanogaster)로부터 안테나페디아 호메오도메인(Antennapedia homeodomain) (DNA-결합 도메인)의 신경 세포로의 형질도입이 기술되었다(Joliot, A., et al., Antennapedia homeobox peptide regulates neural morphogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. 88(5): p. 1864-8). 1994년, 페네트라틴(Penetratin)이라는 최초의 16-mer 펩타이드 CPP는 안테나페디아의 호메오도메인의 세 번째 나선(helix)로부터 특성화되었으며(Derossi, D., et al., The third helix of the Antennapedia homeodomain translocates through biological membranes. J Biol Chem, 1994. 269(14): p. 10444-50), 이후 1998년에 단백질 형질도입에 필요한 TAT의 최소 도메인이 동정되었다(Vives, E., P. Brodin, and B. Lebleu, A truncated HIV-1 Tat protein basic domain rapidly translocates through the plasma membrane and accumulates in the cell nucleus. J Biol Chem, 1997. 272(25): p. 16010-7). 과거 20년 동안, 바이러스 단백질을 포함하는 다양한 기원으로부터, 예를 들어 VP22 (Elliott, G. and P. O'Hare, Intercellular trafficking and protein delivery by a herpesvirus structural protein. Cell, 1997. 88(2): p. 223-33), 또는 독(venoms)으로부터, 예를 들어 멜리틴(melittin) (Dempsey, C.E., The actions of melittin on membranes. Biochim Biophys Acta, 1990. 1031(2): p. 143-61), 마스토포란(mastoporan) (Konno, K., et al., Structure and biological activities of eumenine mastoparan-AF (EMP-AF), a new mast cell degranulating peptide in the venom of the solitary wasp (Anterhynchium flavomarginatum micado). Toxicon, 2000. 38(11): p. 1505-15), 마우로칼신(maurocalcin) (Esteve, E., et al., Transduction of the scorpion toxin maurocalcine into cells. Evidence that the toxin crosses the plasma membrane. J Biol Chem, 2005. 280(13): p. 12833-9), 크로타민(crotamine) (Nascimento, F.D., et al., Crotamine mediates gene delivery into cells through the binding to heparan sulfate proteoglycans. J Biol Chem, 2007. 282(29): p. 21349-60) 또는 부포린(buforin) (Kobayashi, S., et al., Membrane translocation mechanism of the antimicrobial peptide buforin 2. Biochemistry, 2004. 43(49): p. 15610-6)로부터 수십개의 펩타이드가 기술되었다. 합성 CPP는 또한 폴리-아르기닌 (R8, R9, R10 및 R12) (Futaki, S., et al., Arginine-rich peptides. An abundant source of membrane-permeable peptides having potential as carriers for intracellular protein delivery. J Biol Chem, 2001. 276(8): p. 5836-40) 또는 트랜스포탄(transportan) (Pooga, M., et al., Cell penetration by transportan. FASEB J, 1998. 12(1): p. 67-77)을 포함하도록 설계되었다. 상기 기술된 임의의 CPP는 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편에서 세포 투과 펩타이드로 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편에서 세포 투과 펩타이드로 사용될 수 있는 다양한 CPP는 또한 리뷰: Milletti, F., Cell-penetrating peptides: classes, origin, and current landscape. Drug Discov Today 17 (15-16): 850-60, 2012에 기술된다.

[0125] 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편에 사용될 수 있는 국소화 도메인의 다른 예시는 혈액 뇌 장벽을 가로지르기 위한 도메인이며, 예를 들어 Farrington GK, Caram-Salas N, Haqqani AS, Brunette E, Eldredge J, Pepinsky B, Antognetti G, Baumann E, Ding W, Garber E, Jiang S, Delaney C, Boileau E, Sisk WP, Stanimirovic DB. A novel platform for engineering blood-brain barrier-crossing bispecific biologics. FASEB J. 2014 Nov;28(11):4764-78에 기술된다.

[0126] 국소화 도메인의 다른 예시는 핵 국소화 도메인이다. 핵 국소화 도메인은 단백질, 특히 본 발명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편을 세포핵으로 향하게 한다. 핵 국소화 도메인은 전사 인자의 활성을 차단하고 유전자 발현을 조절하기 위해 항체 또는 항원-결합 단편에 유용할 수 있다. 핵 국소화 도메인의 바람직한 예시는 Kalderon D,

Roberts BL, Richardson WD, Smith AE (1984) "A short amino acid sequence able to specify nuclear location" Cell 39 (3 Pt 2): 499-509 and in Lusk CP, Blobel G, King MC (May 2007) "Highway to the inner nuclear membrane: rules for the road" Nature Reviews Molecular Cell Biology 8 (5): 414-20에 기술된다.

[0127] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (ii) 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (v) 은 태그를 포함하거나 이로 구성된다. 보다 바람직하게는 태그는 친화성 태그, 가용화 태그, 크로마토그래피 태그, 에피토프 태그 또는 형광 태그이다.

[0128] 태그는 재조합 단백질에 이식된 펩타이드 서열이다. 태그의 예시는 친화성 태그, 가용화 태그, 크로마토그래피 태그, 에피토프 태그, 형광 태그 및 단백질 태그를 포함한다. 친화성 태그는 친화성 기술을 사용하여 조(crude) 생물학적 공급원으로부터 단백질을 정제하는데 사용될 수 있다. 친화성 태그의 예는 키틴 결합 단백질(CBP), 말토오스 결합 단백질(MBP) 및 글루타티온-S-트랜스퍼라제(GST)를 포함한다. 추가의 예는 금속 매트릭스에 결합하는 폴리(His) 태그이다. 가용화 태그는 특히 샤페론-결핍 종, 예를 들어 대장균과 같은 종에서 발현된 재조합 단백질에 사용되어 단백질의 적절한 폴딩을 보조하고 침전을 방지할 수 있다. 가용화 태그의 예는 티오레독신(TRX) 및 폴리(NANP)를 포함한다. 크로마토그래피 태그는 특정 분리 기술에 걸쳐 상이한 해상도(resolution)를 제공하기 위해 단백질의 크로마토그래피 특성을 변경시키기 위해 사용될 수 있다. 크로마토그래피 태그는 보통 FLAG-태그와 같은 다중음이온성 아미노산으로 구성된다. 에피토프 태그는 고-친화성 항체가 많은 상이한 종에서 신뢰성 있게 생성될 수 있기 때문에 선택된 짧은 펩타이드 서열이다. 이들은 보통 바이러스 유전자로부터 유래하며, 이는 높은 면역 반응성을 설명한다. 에피토프 태그는 V5-태그, Myc-태그, HA-태그 및 NE-태그를 포함한다. 이들 태그는 웨스턴 블롯팅, 면역형광 및 면역침전 실험에 특히 유용하지만, 이들은 또한 항체 정제에도 사용되는 것으로 발견된다. 형광 태그를 사용하여 단백질을 시각적으로 판독할 수 있다. GFP 및 이의 변이체는 가장 일반적으로 사용되는 형광 태그이다. GFP는 폴딩 리포터로 사용될 수 있다 (접히면 형광, 접히지 않으면 무색). 단백질 태그는 특정 효소 변형 (예를 들어 비오틴 리가아제에 의한 비오틴화) 또는 화학적 변형(예를 들어 형광 이미징을위한 FlAsH-EDT2와의 반응)을 허용할 수 있다. 예를 들어, 태그는 단백질을 다수의 다른 성분에 연결하기 위해 조합될 수 있다. 태그는 화학작용제 또는 단백질 분해 또는 인테인 스플라이싱과 같은 효소 수단에 의해 제거될 수 있다.

[0129] 태그의 바람직한 예시는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 트윈-스트렙-태그(twin-Strep-Tag) (SAWSHPQFEKGGGSGGGSGGSAWSHPQFEK; 서열번호: 20); AviTag, 효소 BirA에 의한 비오틴화를 가능하게 하는 펩타이드며, 이에 따라 스트렙타비딘에 의해 단백질을 분리할 수 있음 (GLNDIFEAQKIEWHE; 서열번호: 21); 칼모둘린-태그(Calmodulin-tag), 단백질 칼모둘린에 결합하는 펩타이드 (KRRWKKNFIAVSAANRFKKISSSGAL; 서열번호: 22); 폴리글루타메이트 태그, Mono-Q와 같은 음이온-교환 레진에 효율적으로 결합하는 펩타이드 (EEEEEE; 서열번호: 23); E-tag, 항체에 의해 인식되는 펩타이드 (GAPVPYPDPLEPR; 서열번호: 24); FLAG-tag, 항체에 의해 인식되는 펩타이드 (DYKDDDDK; 서열번호: 25); HA-tag, 항체에 의해 인식되는 헤마글루티닌으로부터 펩타이드 (YPYDVPDYA; 서열번호: 26); His-tag, 니켈 또는 코발트 킬레이트에 결합된 5-10개 히스티딘 (HHHHHH; 서열번호: 27); Myc-tag, 항체에 의해 인식된 c-myc로부터 유도된 펩타이드 (EQKLISEEDL; 서열번호: 28); NE-tag, 재조합 단백질의 웨스턴 블롯, ELISA, 유세포 분석, 면역세포화학, 면역침전, 및 친화성 정제를 포함하는 넓은 스펙트럼의 적용에 유용한 단일클론 IgG1 항체에 의해 인식되는 18개-아미노산 합성 펩타이드 (TKENPRSNQEESYDDNES; 서열번호: 29); S-tag, 리보뉴클레아제 A로부터 유도된 펩타이드 (KETAAAKFERQHMDS; 서열번호: 30); SBP-태그, 스트렙타비딘에 결합하는 펩타이드 (MDEKTTGWRGGHVVEGLAGELEQLRARLEHHPQGQREP; 서열번호: 31); Softag 1, 포유동물의 발현을 위함 (SLAELLNAGLGGS; 서열번호: 32); Softag 3, 원핵생물의 발현을 위함 (TQDPSRVG; 서열번호: 33); Strep-태그, 스트렙타비딘 또는 스트렙택틴으로 불리는 변형된 스트렙타비딘에 결합하는 펩타이드 (Strep-tag II: WSHPQFEK; 서열번호: 34); TC tag, FlAsH 및 ReAsH 이비소성(biarsenical) 화합물에 의해 인식되는 테트라시스테인 태그 (CCPGCC; 서열번호: 35); V5 태그, 항체에 의해 인식되는 펩타이드 (GKPIPNPLLGLDST; 서열번호: 36); VSV-tag, 항체에 의해 인식되는 펩타이드 (YTDIEMNRLGK; 서열번호: 37); Xpress 태그 (DLYDDDDK; 서열번호: 38); Isopeptag, 필린-C 단백질에 공유 결합하는 펩타이드 (TDKDMTITFTNKKDAE; 서열번호: 39); SpyTag, 스파이캐처(SpyCatcher) 단백질에 공유 결합하는 펩타이드 (AHIVMVDAYKPTK; 서열번호: 40); SnoopTag, 스눕캐처(SnoopCatcher) 단백질에 공유 결합하는 펩타이드 (KLGDIEFIKVNK; 서열번호: 41); Ty1 태그 (EVHTNQDPLD; 서열번호: 42); BCCP (Biotin Carboxyl Carrier Protein), 스트렙타비딘에 의한 BirA 가능한 인식에 의해 비오티닐화된 단백질 도메인; 글루타티온-S-트랜스퍼라제 (GST)-태그, 고정된 글루타티온에 결합하는 단백질; 녹색 형광 단백질-태그, 자발적으로 형광성이고 나노바디에 의해 결합될 수 있는 단백질; HaloTag, 반응성 할로알칸 기질에 공유적으로 부착되는 돌연변이된 박테리아 할로알칼 디할로게나제, 이는 광범위한 기질에 부착될 수 있게 함; 말토스 결합 단백질(MBP)-태그, 아밀로스

아가로스에 결합하는 단백질; Nuc (N-활용 기질)-태그; 티오레독신 (Trx)-태그; 파스시올라 헤파티카 8-kDa 항원 (Fh8)-태그; 스몰 유비퀴틴 변형된(SUMO)-태그; 용해성-증진 펩타이드 서열(SET)-태그; 단백질 G의 IgG 도메인 B1(GB1)-태그; 단백질 A의 IgG 반복 도메인 ZZ (ZZ)-태그; 용해성 증진 유비쿼터스 태그 (*S*olubility e*M*hancing *U*biquitous *T*ag, SNUT)-태그; 세븐틴 킬로달톤 단백질 (Skp)-태그; 파지 T7 단백질 키나제 (T7PK)-태그; 대장균 방출된 단백질 A (EspA)-태그; 모노머 박테리오파지 T7 0.3 단백질 (Orc 단백질)/Mocr-태그; 대장균 트립신 억제자 (Ecotin)-태그; 칼슘-결합 단백질 (CaBP)-태그; 스트레스-반응성 비산염 환원효소(ArsC)-태그; 번역 시작 인자 IF2의 N-말단 단편 (IF2-도메인 I)-태그; 발현도(Expressivity) 태그 (번역 시작 인자 IF2의 N-말단 단편); 스트레스-반응성 단백질 RpoA, SlyD, Tsf, RpoS, PotD, Crr-태그; 대장균 산성 단백질 msyB, yjgD, rpoD 태그 (예를 들어 Costa S, Almeida A, Castro A, Domingues L. Fusion tags for protein solubility, purification and immunogenicity in Escherichia coli: the novel Fh8 system. Frontiers in Microbiology. 2014;5:63, 특히 Costa et al., 2014의 표 1 참조).

[0130] 따라서, 태그는 서열번호: 20 내지 42 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열 또는 이의 서열 변이체를 포함하거나 이로 구성되는 것이 바람직하다. 가장 바람직하게는, 태그는 특히 스트렙-태그(Strep-tag), 특히 서열번호: 20 또는 34에 따른 것이다.

[0131] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (ii) 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (v)은 수용체 또는 이의 기능성 단편을 포함하거나 이로 구성된다. "수용체"는 특이적인 (신호) 분자, 이의 리간드와 결합하는 폴리펩타이드 또는 단백이며, 예를 들어 세포 내에서 반응을 시작시킬 수 있다. 자연에서 수용체는 특히 세포막에 위치하거나(세포 표면 수용체) 또는 세포 내에 위치한다(세포 내 수용체). 바람직한 수용체는 이온 채널 연결 (이온성) 수용체, G 단백질 연결된 (메타보트로픽) 호르몬 수용체, 및 효소-연결 호르몬 수용체, 세포질 수용체 및 핵 수용체를 포함한다. 이량체를 형성하는 수용체의 경우, 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인은 링커에 의해 연결된 2개의 동일한 도메인을 포함할 수 있다.

[0132] 바람직한 수용체는 Ig-유사 도메인을 포함하는 수용체이다. 특히, 수용체는 Ig-유사 도메인을 포함하는 억제제 수용체 또는 Ig-유사 도메인을 포함하는 활성화 수용체일 수 있다. 억제제 수용체의 바람직한 예시는 프로그램화된 세포 사멸 단백질 1 (PD-1 or PD1), 세포독성 T-림프구-관련된 단백질 4 (CTLA4), B- 및 T-림프구 약화제 (BTLA), T-세포 면역글로불린 및 뮤신-도메인 포함-3 (TIM-3*; 또한 A형 간염 바이러스 세포 수용체 2* (HAVCR2)로 알려짐), Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체 (TIGIT), 세포 표면 당단백질 CD200 수용체 1 (CD200R1), 2B4 (CD244; SLAMF4), Trem (미엘로이드 세포상에 발현된 촉발(Triggering) 수용체)-유사 전사 2 (TLT2), 백혈구 면역글로불린-유사 수용체 서브패밀리 B 멤버 4 (LILRB4), 및 킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체, 두개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2 (Two Ig Domains And Long Cytoplasmic Tail 2) (KIR2DL2)를 포함하는 Ig-유사 도메인을 포함한다. Ig-유사 도메인을 포함하는 활성화 수용체의 바람직한 예시는 유도성 T-세포 공동자극제(COStimulator) (ICOS) 및 CD28을 포함한다. 특히 바람직하게, 수용체는 프로그램화된 세포 사멸 단백질 1 (PD-1 또는 PD1) 또는 신호전달 림프구 활성화 분자(SLAM)이다.

[0133] 보다 바람직한 수용체는 용해성 수용체이며, 예를 들어 Heaney ML, Golde DW. Soluble receptors in human disease. J Leukoc Biol. 1998 Aug;64(2):135-46에 기술된 것과 같다. 이의 예시들은 TNFR (종양 괴사 인자 수용체), p55, p75, Fas (CD95), 신경 성장 인자 수용체, CD27, CD30, 성장 호르몬 수용체, GM-CSF 수용체, 에리스로포이에틴 수용체(EpoR), 트롬보포이에틴 수용체, G-CSF 수용체, IL-1RI (인터루킨 1 수용체 I), IL-1RII (인터루킨 1 수용체 II), IL-2Rα (인터루킨 2 수용체 α, Tac, CD25), IL-4R (인터루킨 4 수용체), IL-5Rα (인터루킨 5 수용체 α), IL-7R (인터루킨 7 수용체), IL-6Rα (인터루킨 6 수용체 α), gp130, CNTFR (섬모신경 영양인자 수용체), LIFR (백혈병 억제 인자 수용체), 렙틴 수용체, IL-11R (인터루킨 11 수용체), IL-12 p40 (인터루킨 12 수용체 p40), 줄기세포 인자 수용체 (c-kit), 인터페론 수용체, 지질다당류 수용체 (CD14), 보체 수용체 타입 I (CD35), 히알루로네이트 수용체 (CD44), CD58, IgE 수용체 (FceRII, CD23), IgG 수용체 (FcγRII), ICAM-1 (CD54), ICAM-3 (CD50), 트랜스포밍 성장인자 β 수용체 III, 표피 성장인자 수용체 (c-erb B), 혈관내피 성장인자 수용체, 혈소판 유래 성장인자 수용체, 섬유아세포 성장인자, 콜로니 자극 인자-1 수용체 (MCFR, c-fms), ARK (아드레날린성 수용체 키나제), Tie (안지오포이에틴 수용체), 인슐린 수용체, 인슐린-유사 성장 인자-II 수용체, 및 만노스 6-포스페이트 수용체를 포함한다.

[0134] 보다 바람직하게, 용해성 수용체는 용해성 사이토카인 수용체, 예를 들어 제1형 사이토카인 수용체 수퍼패밀리 수용체, 제2형 사이토카인 수용체 수퍼패밀리 수용체, IL-1/TLR 패밀리 수용체, TGF-β 수용체 패밀리 수용체, TNFR 수퍼패밀리 수용체, 또는 IL-17R이다. 바람직한 제1형 사이토카인 수용체 수퍼패밀리의 수용체는 IL-4Rα,

IL-5Rα, IL-6Rα, IL-7Rα, IL-9Rα, EpoR, G-CSFR, GM-CSFRα, gp130, 및 LIFRα를 포함한다. 바람직한 제2형 사이토카인 수용체 수퍼패밀리의 수용체는 제1형 IFNR, 예를 들어 IFNAR1 및 IFNAR2α를 포함한다. 바람직한 IL-1/TLR 패밀리의 수용체는 IL-1RII 및 IL-1RacP를 포함한다. 바람직한 TGF-β 수용체 패밀리의 수용체는 TβR-I 및 액티빈 수용체-유사 키나제 7을 포함한다. 바람직한 TNFR 수퍼패밀리의 수용체는 TNFRSF6/Fas/CD95 및 TNFRSF9/4-1BB/CD137을 포함한다. 따라서, 사이토카인 수용체의 바람직한 예시는 IL-4Rα, IL-5Rα, IL-6Rα, IL-7Rα, IL-9Rα, EpoR, G-CSFR, GM-CSFRα, gp130, LIFRα, IFNAR1, IFNAR2α, IL-1RII, IL-1RacP, TβR-I, 액티빈 수용체-유사 키나제 7, TNFRSF6/Fas/CD95, TNFRSF9/4-1BB/CD137 및 IL-17R을 포함한다. 수용체와 같은 것을 포함하는 기능성 도메인 또는 이의 기능성 단편을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편은 항체가 이의 표적에 닿는 동안 염증 반응을 조절할 수 있다. 예를 들어, 용해성 II형 IL-1 수용체 (sIL-1RII)는 다양한 자극에 반응하여 단백질 절단을 통해 주로 발생되며, IL-1β에 선택적으로 결합함으로써 과도한 IL-1 생물활성을 약화시킬 수 있다. 예를 들어, 용해성 IL-1RacP는 엑토도메인 절단보다는 대안적(alternative) 스플라이싱을 통해 생성된다. 예를 들어, 용해성 IL-6 수용체는 막 IL-6R과 유사한 친화도로 IL-6에 결합하여 IL-6의 반감기를 연장시킨다.

[0135] 수용체의 기능성 단편은 기능성을 매개하는 능력을 갖는 수용체의 임의의 단편일 수 있다. 일반적으로 이러한 단편을 "도메인"이라고 한다. 따라서, 수용체의 기능성 단편은 수용체의 임의의 도메인일 수 있다. 바람직한 예시는 상기 기술된 (예시된) 수용체의 기능성 단편(예를 들어 도메인)을 포함한다. 바람직하게, (추가) 기능성 도메인을 포함하는 수용체의 기능성 단편은 수용체의 세포외 도메인이다. 예를 들어, 제1 펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 다음 수용체, IL-4Rα, IL-5Rα, IL-6Rα, IL-7Rα, IL-9Rα, EpoR, G-CSFR, GM-CSFRα, gp130, LIFRα, IFNAR1, IFNAR2α, IL-1RII, IL-1RacP, TβR-I, 액티빈 수용체-유사 키나제 7, TNFRSF6/Fas/CD95, TNFRSF9/4-1BB/CD137, IL-17R, p55, p75, 신경 성장 인자 수용체, CD27, CD30, 성장 호르몬 수용체, 트롬보포이에틴 수용체, IL-1RI (인터루킨 1 수용체 I), IL-2Rα (인터루킨 2 수용체 α, Tac, CD25), CNTFR (섬모신경 영양 인자 수용체), 렙틴 수용체, IL-11R (인터루킨 11 수용체), IL-12 p40 (인터루킨 12 수용체 p40), 줄기세포 인자 수용체 (c-kit), 인터페론 수용체, 지질다당류 수용체 (CD14), 보체 수용체 I형 (CD35), 히알루로네이트 수용체 (CD44), CD58, IgE 수용체 (FceRII, CD23), IgG 수용체 (FcγRII), ICAM-1 (CD54), ICAM-3 (CD50), 트랜스포밍 성장 인자 β 수용체 III, 표피 성장 인자 수용체 (c-erbB), 혈관 내피 성장 인자 수용체, 혈소판 유도된 성장 인자 수용체, 섬유아세포 성장 인자, 콜로니 자극 인자-1 수용체 (MCFR, c-fms), ARK (아드레날린 수용체 키나제), Tie (안지오포이에틴 수용체), 인슐린 수용체, 인슐린-유사 성장인자-II 수용체, 및 만노스 6-포스페이트 수용체 중 임의의 세포외 도메인일 수 있다.

[0136] 바람직하게, (추가) 기능성 도메인에 포함되는 수용체의 기능성 단편은 Ig-유사 도메인이다. 예를 들어, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 다음 수용체 PD1, SLAM, LAIR1, CTLA4, BTLA, TIM-3, TIGIT, CD200R1, 2B4 (CD244), TLT2, LILRB4, KIR2DL2, ICOS 또는 CD28 중 임의의 Ig-유사 도메인일 수 있다. 바람직하게, 본 발명에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (ii) 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (v)은 막관통 도메인을 포함하지 않는다. 가장 바람직하게, 상기 수용체는 서열번호: 13 내지 15 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열 또는 이의 기능성 서열 단편을 포함하거나 이로 구성된다.

[0137] 또한, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인은 WO 2016/207402 A1에 기술된 변형된 백혈구-관련 면역글로불린-유사 수용체 1 (LAIR1) 단편을 포함하거나 또는 이로 구성되는 것이 특히 바람직하다. 서열번호: 13에 개시된 변형된 LAIR1 단편, 또는 70% 이상, 바람직하게 75% 이상, 더욱 바람직하게 80% 이상, 더욱 더 바람직하게 85% 이상, 더욱 더 바람직하게 90% 이상, 특히 바람직하게 95% 이상, 및 가장 바람직하게 98% 이상의 서열 상동성을 갖는 이의 서열 변이체가 가장 바람직하다.

[0138] 특히 바람직하게, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인은 PD1 또는 SLAM의 Ig-유사 단편, 예를 들어 서열번호: 14 또는 서열번호: 15에 개시된 아미노산 서열; 또는 70% 이상, 바람직하게 75% 이상, 더욱 바람직하게 80% 이상, 더욱 더 바람직하게 85% 이상, 더욱 더 바람직하게 90% 이상, 특히 바람직하게 95% 이상, 및 가장 바람직하게 98% 이상의 서열 상동성을 갖는 이의 서열 변이체를 포함하거나 이로 구성된다.

[0139] 바람직하게, 본 발명에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (ii) 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (v)은 리간드 또는 이의 기능성 단편을 포함하거나 이로 구성된다. "리간드"는 단백질 또는 임의의 다른 분자상 특정한 위치에 특이적으로 결합하는 분자이다. 본 발명의 맥락에서, 리간드는 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질이며, 이는 폴리펩타이드 사슬에 포함되기 때문이다. 리

간드의 결합은 특히 분자간 힘, 예를 들어 이온 결합, 수소 결합 및 반데르발스 힘에 의해 발생한다. 리간드의 바람직한 예시는 사이토카인 및 상기 기술된 수용체, 특히 수용체 PD1, SLAM, LAIR1, CTLA4, BTLA, *TIM-3*, TIGIT, CD200R1, 2B4 (CD244), TLT2, LILRB4, KIR2DL2, ICOS or CD28, 예를 들어 PD-L1, PD-L2, B7-1, B7-2, B7-H4 (B7 유사체(homolog)), 갈렉틴(galectin)-9, 폴리오바이러스 수용체 (PVR), OX-2 막 당단백질, CD48, B7-H3 (B7 유사체), MHCI, 및 ICOS-L 중 어느 하나의 리간드이다.

[0140] 바람직하게, 리간드는 사이토카인 또는 이의 기능성 단편이다. 사이토카인은 보통 세포 신호전달에 중요한 작은 단백질(~5-20 kDa)이다. 이들은 세포에 의해 방출되며 다른 세포의 행동에 영향을 미치고, 때로는 방출 세포 자체의 행동에 영향을 미친다. 사이토카인은 케모카인, 예를 들어 사이토카인의 SIS 패밀리, 사이토카인의 SIG 패밀리, 사이토카인의 SCY, 혈소판 인자-4 수퍼패밀리 및 인터크린(intercrines), CC 케모카인 리간드 (CCL)-1 내지 -28 (특히 CCL12), CXCL1-CXCL17, XCL1 (림포택틴-α) 및 XCL2 (림포택틴-β), 프랙탈카인(fractalkine) (또는 CX_3CL1); 인터페론, 예를 들어 I형 IFN, II형 IFN, III형 IFN, 특히 IFN-α, IFN-β, IFN-γ, IFN-ε, IFN-κ, IFN-ω, IL10R2 (또한 소위 CRF2-4) 및 IFNLR1 (또한 소위 CRF2-12); 인터루킨, 예를 들어 IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, IL-34, IL-35, 및 IL-36; 림포카인, 예를 들어 IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF, 및 인터페론-감마; 종양 괴사 인자, 예를 들어 CD40LG (TNFSF5); CD70 (TNFSF7); EDA; FASLG (TNFSF6); LTA (TNFSF1); LTB (TNFSF3); TNF, TNFα, TNFSF4 (OX40L); TNFSF8 (CD153); TNFSF9; TNFSF10 (TRAIL); TNFSF11 (RANKL); TNFSF12 (TWEAK); TNFSF13; TNFSF13B; TNFSF14; TNFSF15; 및 TNFSF18; 및 콜로니 자극 인자, 예를 들어 CSF1 (또한 "대식세포 콜로니-자극 인자"로 알려짐), CSF2 (또한 "과립구 대식세포 콜로니-자극 인자"로 알려짐; GM-CSF 및 살그라모스팀(sargramostim)), CSF3 (또한 "과립구 콜로니 자극 인자"로 알려짐; G-CSF 및 필그라스팀(filgrastim)), 뿐만 아니라 합성 CSF, 예를 들어 프로메가포이에틴(Promegapoietin)로부터 선택될 수 있다. 따라서, 사이토카인의 바람직한 예시는 IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, IL-34, IL-35, IL-36, CCL-1, CCL-2, CCL-3, CCL-4, CCL-5, CCL-6, CCL-7, CCL-8, CCL-9, CCL-10, CCL-11, CCL-12, CCL-13, CCL-14, CCL-15, CCL-16, CCL-17, CCL-18, CCL-19, CCL-20, CCL-21, CCL-22, CCL-23, CCL-24, CCL-25, CCL-26, CCL-27, CCL-28, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL4, CXCL5, CXCL6, CXCL7, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL14, CXCL15, CXCL16, CXCL17, XCL1, XCL2, 프랙탈카인(fractalkine), IFN-α, IFN-β, IFN-γ, IFN-ε, IFN-κ, IFN-ω, IL10R2, IFNLR1, CD40LG, CD70, EDA, FASLG (TNFSF6), LTA (TNFSF1), LTB (TNFSF3), TNFα, TNFSF4 (OX40L), TNFSF8 (CD153), TNFSF9, TNFSF10 (TRAIL), TNFSF11 (RANKL), TNFSF12 (TWEAK), TNFSF13, TNFSF13B, TNFSF14, TNFSF15, TNFSF18, CSF1, CSF2 (GM-CSF), 및 CSF3 (G-CSF)를 포함한다. 사이토카인의 보다 바람직한 예시는 IL-2, IL6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, 인터페론, GM-CSF, 및 TNF를 포함한다. 사이토카인은 대식세포, B 림프구, T 림프구 및 비만세포와 같은 면역 세포뿐만 아니라 내피 세포, 섬유아세포, 및 다양한 기질 세포를 포함하는 광범위한 세포에 의해 생산되며, 이에 의해 주어진 사이토카인은 하나 이상의 세포 유형에 의해 생산될 수 있다. 이러한 사이토카인 또는 이의 기능성 단편을 포함하는 기능성 도메인을 포함하는 항체 또는 항원-결합 단편은 선택된 사이토카인에 따라 전-염증성(pro-inflammatory) 면역자극 반응 또는 항-염증성(anti-inflammaotry) 면역 억제 또는 세포독성 반응을 유발할 수 있다.

[0141] 다른 바람직한 리간드는 예를 들어 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질인 호르몬을 포함한다. 호르몬은 신호 전달 분자이며, 이는 순환계에 의해 먼 기관을 표적으로 전달되며, 특히 생리 및 행동을 조절한다. 호르몬은 통상적으로 다세포 유기체의 샘(glands)에 의해 생성된다. 특히 바람직한 호르몬은 (인간) 성장 호르몬이다. 호르몬의 추가적인 예시는 TRH, 바소프레신, 인슐린, 프로락틴, ACTH, 옥시토신, 심방 나트륨 이뇨 펩타이드 (atrial-natriuretic peptide, ANP), 글루카곤, 소마토스타틴, 콜레시스토키닌, 가스트린, 렙틴, 안지오텐신 II, 기본 섬유아세포 성장 인자-2 및 부갑상선 호르몬 관련 단백질을 포함한다.

[0142] 리간드의 기능성 단편은 기능성을 매개하는 능력을 갖는 임의의 리간드의 단편일 수 있다. 일반적으로 이러한 단편을 "도메인"으로 지칭한다. 따라서, 리간드의 기능성 단편은 리간드의 임의의 도메인일 수 있다. 바람직한 예는 상기 기재된 (예시된) 리간드의 기능성 단편 (예를 들어, 도메인)을 포함한다. 바람직하게는, (추가) 기능성 도메인으로 구성된 리간드의 기능성 단편은 Ig-유사 도메인이다.

[0143] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (ii) 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인 (v)은 (독립적) 결합 부위를 포함하거나 이로 구성된다. 따라서, 본

발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 (독립적) 결합 부위를 포함하는 것이 바람직하다.

[0144] 일반적으로, "(독립적) 결합 부위"는 특정 표적 (예를 들어, 분자 및/또는 이온)이 특히 화학적 결합, 예를 들어 비-공유 결합을 형성함으로써 결합할 수 있는 폴리펩타이드 사슬의 영역이다. 비-공유 결합은 전자의 밀접한 (intimate) 공유를 포함하지 않는 비교적 약한 화학 결합이다. 다수의 비공유 결합은 보통 거대 분자의 형태를 안정화시키고 분자 사이의 매우 특이적인 상호 작용을 매개한다. 따라서, 결합 부위는 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인이며, 이는 결합 기능성을 제공한다. 특히, 결합 부위는 GS-링커와 같은 링커가 아니다. 결합 부위는 GS-링커와 같은 링커 (펩타이드)를 임의로 포함할 수 있지만, 바람직하게는 GS-링커와 같은 링커 (펩타이드)로 구성되지는 않는다. 즉, 결합 부위가 GS-링커와 같은 링커 (펩타이드)를 포함하더라도, 바람직하게는 2개의 펩타이드를 서로 (순수하게) 연결시키는 것과는 별개의 기능을 매개하는 추가 아미노산 서열을 포함한다. 따라서, 결합 부위는 바람직하게는 GS-링커와 같은 링커 (펩타이드)와 구별된다. 특히, 결합 부위는 GS-링커와 같은 링커(펩타이드)를 포함하지 않을 수 있다. 링커는 통상적으로 결합 기능을 제공하지 않는다.

[0145] 중요하게는, 제1 폴리펩타이드 사슬의 (독립적인) 결합 부위 (ii)는 제2 폴리펩타이드 사슬의 단편을 포함하지 않는다. 따라서, 제2 폴리펩타이드 사슬의 선택적 독립적 결합 부위 (v)는 제1 폴리펩타이드 사슬의 단편을 포함하지 않는다. 즉, 제2 폴리펩타이드 사슬 (특히, 단일 아미노산과 같은 임의의 단편)은 제1 폴리펩타이드 사슬의 독립적인 결합 부위에 필요하지 않거나 관여하지 않는다. 또한, 제2 폴리펩타이드 사슬이 또한 독립적인 결합 부위를 포함하는 경우, 제1 폴리펩타이드 사슬 (특히 이의 단일 아미노산과 같은 임의의 단편)은 제2 폴리펩타이드 사슬의 독립적인 결합 부위에 필요하거나 관여하지 않는다. 따라서, 독립적인 결합 부위는 제2 폴리펩타이드 사슬의 가변 도메인과 함께 제1 폴리펩타이드 사슬의 가변 도메인에 의해 형성된 항원 결합 부위와 상이하다. 즉, 독립적인 결합 부위는 2개의 상이한 폴리펩타이드 사슬의 가변 도메인에 의해 형성된 항원 결합 부위와 상이하다 (그러나, 독립적인 결합 부위는 여전히 항원 결합 부위를 포함할 수 있다 - 만약 관련된 가변 도메인이 단일 폴리펩타이드 사슬상에 위치하는 경우, 아래에 자세히 설명된 것처럼).

[0146] 바람직하게는, (독립적인) 결합 부위는 수용체 및 이의 기능성 단편, 이의 리간드 및 기능성 단편, CD 분자 및 이의 기능성 단편, 단일 사슬 항체 및 이의 항원 결합 단편, 항원 및 이의 기능성 단편, 및 태그로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0147] 더욱 바람직하게는, (독립적인) 결합 부위는 수용체 또는 이의 기능성 단편을 포함하거나 이로 구성된다. 수용체는 통상적으로 (특이적) 리간드에 결합할 수 있다. 따라서, 수용체는 또한 (독립적인) 결합 부위로 지칭될 수 있다. 다양한 수용체가 상기 기술되어 있고, 바람직한 실시예 및 이의 예시가 그에 따라 적용된다.

[0148] 결합 부위와 관련하여, 수용체의 기능성 단편은 수용체의 리간드에 결합하는 수용체의 능력을 유지하는 수용체의 이러한 단편이다. 결합 부위는 수용체 또는 이의 기능성 단편을 포함할 수 있으므로, 이는 수용체의 결합 기능이며, 여기서 "기능성"이라는 용어는 결합 부위의 맥락에서 언급된다. 수용체의 다른 단편/도메인은 바람직하게는 (독립적인) 결합 부위에 의해 포함되지 않을 수 있다. 예를 들어, 수용체는 일반적으로 수용체의 결합 기능에 관여하지 않으며, 따라서 바람직하게 (독립적) 결합 부위에 포함되지 않는 하나 이상의 막 통과 도메인(들)을 포함할 수 있다. 따라서, (독립적) 결합 부위로 구성된 수용체의 단편은 단지 수용체의 결합 부위 (특히 수용체의 임의의 추가 도메인이 없는 부위)가 가장 바람직하다.

[0149] 또한, (독립적) 결합 부위는 리간드 또는 이의 기능성 단편을 포함하거나 이로 구성되는 것이 더욱 바람직하다. 리간드는 통상적으로 (특이적) 수용체에 결합할 수 있다. 따라서, 리간드는 또한 (독립적인) 결합 부위로 지칭될 수 있다. 다양한 리간드가 상기 기술되어 있고, 바람직한 실시예 및 이의 예시가 그에 따라 적용된다.

[0150] 결합 부위와 관련하여, 리간드의 기능성 단편은 리간드의 이러한 단편이며, 이는 리간드의 결합 능력을 보유한다. 결합 부위는 리간드 또는 이의 기능성 단편을 포함할 수 있으므로, 이는 리간드의 결합 기능이며, 여기서 "기능성"이라는 용어는 결합 부위의 맥락에서 언급된다. 리간드의 다른 단편/도메인은 바람직하게는 (독립적) 결합 부위에 포함되지 않을 수 있다. 따라서, (독립적) 결합 부위로 구성된 리간드의 단편은 단지 리간드의 결합 부위(특히 리간드의 추가 도메인이 없는 것)인 것이 가장 바람직하다.

[0151] 바람직하게는, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (독립적) 결합 부위는 CD (분화(differentiation)의 클러스터) 분자 또는 이의 기능성 단편이다. CD (분화의 클러스터) 분자는 세포 표면 마커이다. CD 분자는 보통 수용체 또는 리간드로서 작용하거나 세포 부착에 관여한다. CD 명명법(nomenclature)은 1982년에 시작된 HLDA(Human Leukocyte Differentiation Antigens) 워크숍에서 개발되고 유지된다. 본 발명의

맥락에서 결합 부위로서 제공될 수 있는 CD 분자의 예시는 예를 들어 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 공급원, 예를 들어 http://www.ebioscience.com/resources/human-cd-chart.htm, BD Bioscience's "Human and Mouse CD Marker Handbook" (retrievable at https://www.bdbiosciences.com/documents/cd_marker_handbook.pdf) 또는 www.hcdm.org로부터 검색될 수 있다. 따라서, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (독립적) 결합 부위는 CD 마커, 또는 이의 기능성 단편, 예를 들어 BD Bioscience의 "Human and Mouse CD Marker Handbook" (retrievable at https://www.bdbiosciences.com/documents/cd_marker_handbook.pdf) or in other sources of "CD marker charts"에 기술된 (인간) CD 마커일 수 있으며, 이는 통상적으로 또한 적절한 결합 부위가 선택될 수 있도록 결합 파트너를 나타낸다.

[0152] CD 분자의 기능성 단편은 CD 분자의 그러한 단편으로서, CD 분자의 결합 능력을 보유한다. 본 발명의 맥락에서, 결합 부위는 CD 분자 또는 이의 기능성 단편을 포함할 수 있으며, 따라서 "기능성"이라는 용어가 지칭하는 것은 CD 분자의 결합 기능이다. CD 분자의 다른 단편 / 도메인은 바람직하게는 (독립적) 결합 부위에 의해 포함되지 않을 수 있다. 따라서, (독립적) 결합 부위에 포함되는 CD 분자의 단편은 단지 CD 분자의 결합 부위 (특히 CD 분자의 추가 도메인이 없는)인 것이 가장 바람직하다. 바람직하게는, (독립적) 결합 부위에 포함되는 CD 분자의 기능성 단편은 Ig-유사 도메인이다.

[0153] 바람직하게는, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (독립적) 결합 부위는 단일 사슬 항체 (예를 들어 scFv 또는 VHH) 또는 이의 항원 결합 단편이다. 또한 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (독립적) 결합 부위는 항원 또는 이의 기능성 단편, 예를 들어 에피토프인 것이 바람직하다.

[0154] 바람직하게는, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (독립적) 결합 부위는 단일 사슬 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 단일 사슬 항체는 하나의 단일 폴리펩타이드 사슬로만 구성된 재조합 항체이다. 단일 사슬 항체의 바람직한 예는 단일 도메인 항체와 같은 불변 도메인이 없는 단일 사슬 항체, 단일 사슬 가변 단편 (scFv) 및 단일 사슬 이중체 (scDb)에 기초한 단일 사슬 항체, 및 단일 사슬 Fab 단편과 같은 불변 도메인이 있는 단일 사슬 항체를 포함한다 (scFab; Hust M, Jostock T, Menzel C, Voedisch B, Mohr A, Brenneis M, Kirsch MI, Meier D, Dubel S. Single chain Fab (scFab) fragment. BMC Biotechnol. 2007 Mar 8;7:14).

[0155] 단일 사슬 가변 단편(scFv's)에 기초한 단일 사슬 항체의 바람직한 예는 scFv (하나의 단일 VH 및 하나의 단일 VL 도메인) 및 탠덤(tandem) scFv's, 예를 들어 탠덤-디(di)-scFv (BiTE), 탠덤-트리-scFv 및 탠덤-테트라-scFv를 포함한다.

[0156] 단일 도메인 항체(또한 "나노바디"로 지칭됨)는 하나의 단일 (모노머) 가변 도메인만을 포함하거나/이로 구성되는 항체 단편이다. 전체 항체와 마찬가지로, 단일 도메인 항체는 특정한 항원에 선택적으로 결합할 수 있다. 최초의 단일 도메인 항체는 낙타에서 발견된 중쇄 항체로부터 조작되었으며; 이들은 "VHH" 또는 "VHH 단편"으로 불렸다. 연골(cartilaginous) 어류는 또한 중쇄 항체를 가지며 (IgNAR, '면역글로불린 신규 항원 수용체'), 이로부터 "V_{NAR}" 또는 "V_{NAR} 단편"으로 불리는 단일 도메인 항체가 수득될 수 있다. 대안적 접근은 인간 또는 마우스로부터의 공통 면역글로불린 G (IgG)로부터 이량체 가변 도메인을 단량체로 분할하는 것이다. 따라서, 단일 도메인 항체는 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인 (VH 또는 VL)으로부터 유래될 수 있다. 단일 도메인 항체의 바람직한 예는 VHH, VNAR, IgG-유래 VH 및 IgG-유래 VL을 포함한다.

[0157] 가장 바람직하게는, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 기능성 도메인은 VHH 또는 scFv이다. VHH의 가장 바람직한 예는 T3-VHH 또는 F4-VHH이다. 예를 들어, 단일 도메인 항체는 바람직하게는 서열번호: 16 또는 18에 제시된 아미노산 서열 또는 70% 이상, 바람직하게는 75% 이상, 보다 바람직하게는 80% 이상, 훨씬 더 바람직하게는 85% 이상, 더욱 더 바람직하게는 90%, 특히 바람직하게는 95%, 가장 바람직하게는 98% 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 서열 변이체를 포함하거나 이로 구성된다. scFv의 가장 바람직한 예는 TT39.7-scFv 또는 MPE8-scFv이다. 예를 들어, 단일 도메인 항체는 바람직하게는 서열번호: 17 또는 19에 제시된 아미노산 서열 또는 70% 이상, 바람직하게는 75% 이상, 보다 바람직하게는 80% 이상, 훨씬 더 바람직하게는 85% 이상, 더욱 더 바람직하게는 90%, 특히 바람직하게는 95%, 가장 바람직하게는 98% 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 서열 변이체를 포함하거나 이로 구성된다.

[0158] 바람직하게는, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (독립적) 결합 부위는 항원 또는 이의 기능성 단편, 특히 에피토프이다. 항원은 항체에 의해 결합될 수 있는 분자 또는 분자의 일부이다. 항원 또는 이의 기능성 단편이 폴리펩타이드 사슬에 포함되므로, 본 발명의 맥락에서, 결합 부위가 항원 또는 이의 기능성 단편인 경우, 상기 항원 또는 이의 기능성 단편은 펩타이드 또는 폴리펩타이드다. 항원은 통상적으로 하나 이상

의 에피토프를 포함한다. 에피토프는 항체에 의해 결합된 (항체에 의해 "인식된") 항원의 일부이다. 항원의 바람직한 예는 혈청 단백질, 예를 들어 사이토 카인, 예컨대 IL4, IL5, IL9 및 IL13, 생물 활성 펩타이드, 세포 표면 분자, 예를 들어 수용체, 수송체, 이온 채널, 바이러스 및 박테리아 단백질, RAGE (Receptor for Advanced Glycosylation End Products), GPVI 및 콜라겐을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0159] 항원의 기능성 단편은 항원의 결합력을 유지하는 항원의 단편이다. 따라서, 항원의 단편은 바람직하게는 에피토프이거나 하나 이상의 에피토프를 포함한다. 항원의 다른 단편 / 도메인은 바람직하게는 (독립적) 결합 부위에 의해 포함되지 않을 수 있다. 따라서, (독립적) 결합 부위에 포함된 항원의 단편은 에피토프이거나 또는 하나 이상의 에피토프(특히 항원의 추가 도메인이 없는)를 포함하는 것이 가장 바람직하다.

[0160] 또한 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (독립적) 결합 부위는 결합 부위를 포함하는 태그인 것이 바람직하다. 대부분의 태그는 결합될 수 있으며, 예를 들어 친화성 태그가 있다. 따라서, 다른 분자에 결합하는 능력을 갖는 이들 태그는 또한 (독립적) 결합 부위로 지칭될 수 있다. 결합 부위를 포함하는 태그를 포함하는 다양한 태그가 상술되었고 바람직한 실시예 및 예시가 그에 따라 적용된다.

[0161] 가장 바람직하게는, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 Ig-유사 도메인, scFv, VHH 또는 스트렙-태그이다. 특히, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 (추가) 기능성 도메인은 바람직하게는 서열번호: 13 내지 20 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열, 또는 80% 이상, 바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 더욱 더 바람직하게는 95% 이상, 가장 바람직하게는 98% 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 기능성 서열 변이체를 포함하거나 이로 구성된다.

[0162] 바람직하게, 제1 폴리펩타이드 사슬은 (i) 하나의 단일 가변 도메인, (ii) (추가) 기능성 도메인의 N-말단을 포함하며, 제2 폴리펩타이드 사슬은 (iv) 하나의 가변 도메인, (v) 선택적 (추가) 기능성 도메인의 N-말단, 또는 (vi) 하나 이상의 불변 도메인의 N-말단, (iv) 제1 폴리펩타이드 사슬의 가변 도메인 (i)과 항원 결합 부위를 형성하는 제2 폴리펩타이드 사슬의 하나의 단일 가변 도메인을 포함한다. 본 발명에 따른 이러한 항체 및 항원 결합 단편의 바람직한 예는 도 1B 및 1C에 도시되어 있다 (도 1C의 최하단 패널에 도시된 DVD-Ig에 기초한 항체를 제외하고, 도 1B 및 1C의 모든 포맷).

[0163] 대안적으로, 제1 폴리펩타이드 사슬은 (i) 2개 이상의 가변 도메인, (ii) (추가) 기능성 도메인의 N-말단을 포함할 수 있으며, 제2 폴리펩타이드 사슬은 (iv) 2개 이상의 가변 도메인, (v) 선택적 (추가) 기능성 도메인의 N-말단, 또는 (vi) 하나 이상의 불변 도메인의 N-말단, (iv) 제1 폴리펩타이드 사슬의 2개 이상의 가변 도메인 (i)과 항원 결합 부위를 형성하는 제2 폴리펩타이드 사슬의 2개 이상의 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 엘보우 영역에 (추가) 기능성 도메인이 삽입된 스캐폴드 항체는, 예를 들어 도 1C에서 가장 아래 패널 "DVD-Ig"로 나타낸 바와 같이 DVD-Ig 포맷의 이중 특이적 항체일 수 있다.

[0164] 또한 제1 폴리펩타이드 사슬은 단일 사슬 항체, 예를 들어 scFv 또는 단일 도메인 항체, 예를 들어 VHN, (i) 가장 N-말단 가변 도메인의 N-말단 및/또는 (iii) 가장 C-말단 불변 도메인의 C-말단을 포함하는 것이 바람직하다. 대안적으로 또는 추가적으로, 제2 폴리펩타이드 사슬은 scFv 또는 단일 도메인 항체와 같은 단일 사슬 항체, 예를 들어 VHH, (i) 가장 N-말단 가변 도메인의 N-말단 또는 (vi) 가장 C-말단 불변 도메인의 C-말단을 포함할 수 있다. 이의 바람직한 예시는 도 1C에 나타내었으며, 중쇄 및/또는 경쇄(들)의 엘보우에 하나 이상의 (추가) 기능성 도메인을 갖는 scFv-(H)IgG, IgG(H)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L)-scFv, V-(H)IgG, IgG(H)-V, V-(L)IgG, 및 IgG(L)-V 항체를 포함한다.

[0165] 바람직하게는, 제1 폴리펩타이드 사슬 및 제2 폴리펩타이드 사슬은 각각 하나의 단일 불변 도메인, 특히 CL 도메인 및 CH1 도메인을 포함한다. 이의 바람직한 예는 도 1C에 도시되어 있으며 중쇄 및/또는 경쇄(들)의 엘보우에 삽입된 하나 이상의 (추가) 기능성 도메인을 갖는 $F(ab)_2$ 및 Fab 항체 단편을 포함한다.

[0166] 대안적으로, 제1 폴리펩타이드 사슬 또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 하나의 단일 불변 도메인, 특히 CL 도메인을 포함하고; 제1 폴리펩타이드 사슬 또는 제2 폴리펩타이드 사슬 중 다른 하나는 CH1 도메인 및 하나 이상의 추가 불변 도메인, 예를 들어 CH2 및/또는 CH3 도메인을 포함한다. 본 발명에 따른 이러한 항체 및 항원 결합 단편의 바람직한 예는 도 1b 및 1c에 도시되어 있다(도 1C의 상단 패널에 도시된 $F(ab)_2$ 및 Fab에 기초한 항체 단편을 제외하고, 도 1B 및 1C의 모든 포맷).

[0167] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Fc 모이어티, 특히 Fc 영역을 포함한다. 보다 바람직하게는, Fc 모이어티는 인간 기원, 예를 들어 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및/또는 IgG4로부터 유래되며, 이에

인간 IgG1이 특히 바람직하다.

[0168] 본 명세서에 사용된 "Fc 모이어티"라는 용어는 파파인(papain) 절단 부위 바로 업스트림(upstream)의 힌지 영역에서 시작하고(예를 들어, 중쇄 불변 영역의 첫 번째 잔기가 114번째임을 고려할 때, 천연 IgG의 216번째 잔기) 면역글로불린 중쇄의 C-말단에서 종결되는 면역글로불린 중쇄의 부분으로부터 유래된 서열을 지칭한다. 따라서, Fc 모이어티는 완전 Fc 모이어티 또는 이의 일부(예를 들어 도메인)일 수 있다. 완전 Fc 모이어티는 적어도 힌지 도메인, CH2 도메인, 및 CH3 도메인 (예를 들어 EU 아미노산 216-446번째 위치)을 포함한다. 추가적 리신 잔기(K)는 가끔 Fc 모이어티의 극도의 C-말단에 존재하나, 보통 성숙 항체로부터 절단된다. Fc 모이어티 내 각각의 아미노산 위치는 Kabat의 당업계에 공지된 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링되고, 예를 들어 Kabat et al., in "Sequences of Proteins of Immunological Interest", U.S. Dept. Health and Human Services, 1983 and 1987를 참조한다.

[0169] 바람직하게는, 본 발명의 맥락에서, Fc 부분은 힌지 (예를 들어, 상부, 중간 및/또는 하부 힌지 영역) 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인, 또는 이의 변이체, 일부 또는 단편 중 적어도 하나를 포함한다. 바람직한 실시예에서, Fc 모이어티는 적어도 힌지 도메인, CH2 도메인 또는 CH3 도메인을 포함한다. 보다 바람직하게는, Fc 모이어티는 완전한 Fc 모이어티이다. Fc 모이어티는 또한 자연 발생 Fc 모이어티에 대해 하나 이상의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, 힌지 도메인, CH2 도메인 또는 CH3 도메인 (또는 이의 일부) 중 적어도 하나가 삭제될 수 있다. 예를 들어, Fc 모이어티는 (i) CH2 도메인 (또는 이의 일부)에 융합된 힌지 도메인 (또는 이의 일부), (ii) CH3 도메인 (또는 이의 일부)에 융합된 힌지 도메인 (또는 이의 일부), (iii) CH3 도메인 (또는 이의 일부)에 융합된 CH2 도메인 (또는 이의 일부), (iv) 힌지 도메인 (또는 이의 일부), (v) CH2 도메인 (또는 이의 일부), 또는 (vi) CH3 도메인 또는 이의 일부를 포함하거나 이로 구성될 수 있다.

[0170] 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자는 Fc 모이어티가 자연 발생 Fc 모이어티에 의해 부여되는 하나 이상의 바람직한 기능을 보유하면서, 자연 발생 면역글로불린 분자의 완전한 Fc 모이어티로부터 아미노산 서열이 달라지도록 변형될 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 기능은 Fc 수용체 (FcR) 결합, 항체 반감기 조절, ADCC 기능, 단백질 A 결합, 단백질 G 결합 및 보체 결합을 포함한다. 이러한 기능에 책임지거나 및/또는 필수적인 자연 발생 Fc 모이어티의 일부는 통상의 기술자에게 잘 알려져 있다.

[0171] 예를 들어, 보체 연쇄반응(cascade)을 활성화시키기 위해 C1q는 항원성 표적에 부착된 2개 이상의 IgG1 분자 또는 하나의 IgM 분자에 결합하며(Ward, E. S., and Ghetie, V., Ther. Immunol. 2 (1995) 77-94). Burton, D. R., described (Mol. Immunol. 22 (1985) 161-206), 318 내지 337번째 아미노산 잔기를 포함하는 중쇄 영역은 보체 고정화에 관여한다. 위치 지정된 돌여변이 유발을 이용한 Duncan, A. R., and Winter, G. (Nature 332 (1988) 738-740)는 Glu318, Lys320 및 Lys322가 C1q에 대한 결합 부위를 형성한다고 보고하였다. C1q의 결합에 Glu318, Lys320 및 Lys322 잔기의 역할은 보체 매개 용해를 억제하는 이들 잔기를 포함하는 짧은 합성 펩타이드의 능력에 의해 확인되었다.

[0172] 예를 들어, FcR 결합은 조혈 세포상의 특화된 세포 표면 수용체인 Fc 수용체(FcR)와 (항체의) Fc 모이어티의 상호 작용에 의해 매개될 수 있다. Fc 수용체는 면역글로불린 수퍼패밀리에 속하며, 면역 복합체의 식세포 작용에 의한 항체-코팅된 병원체의 제거, 및 적혈구 및 항체 의존성 세포 매개 세포독성을 통해 상응하는 항체로 코팅된 다양한 다른 세포 표적 (예를 들어 종양 세포)의 용해를 모두 매개하는 것으로 나타났다 (ADCC; Van de Winkel, J. G., and Anderson, C. L., J. Leukoc. Biol. 49 (1991) 511-524). FcR들은 면역글로불린 종류에 이들 특이성에 의해 정의되며; IgG 항체에 대한 Fc 수용체는 FcγR로, IgE에 대해서는 FcεR로, IgA에 대해서는 FcαR 등으로 지칭되며, 신생(neonatal) Fc 수용체는 FcRn으로 지칭된다. Fc 수용체 결합은 예를 들어 Ravetch, J. V., and Kinet, J. P., Annu. Rev. Immunol. 9 (1991) 457-492; Capel, P. J., et al., Immunomethods 4 (1994) 25-34; de Haas, M., et al., J Lab. Clin. Med. 126 (1995) 330-341; and Gessner, J. E., et al., Ann. Hematol. 76 (1998) 231-248에 기술된다.

[0173] 천연 IgG 항체 (FcγR)의 Fc 도메인에 의한 수용체의 가교-결합은 식균 작용, 항체-의존성 세포질 세포독성, 및 염증 매개체의 방출을 촉발시킬 뿐만 아니라 면역 복합체를 제거하고 항체 생산을 조절한다. 따라서, 수용체의 가교결합을 제공하는 Fc 모이어티(FcγR)가 바람직하다. 인간에서, 3가지 유형의 FcγR이 특성화되었고, 이는 다음과 같다: (i) FcγRI (CD64), 이는 모노머 IgG와 높은 친화도로 결합하며 대식세포, 단핵구, 호중구 및 호산구에서 발현되며; (ii) FcγRII (CD32), 이는 중간 내지 낮은 친화도로 복합체화된 IgG에 결합하고, 특히 백혈구에서 널리 발현되며, 항체-매개 면역에서 중심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 이는 FcγRIIA, FcγRIIB 및 FcγRIIC로 나눌 수 있으며, 이는 면역계에서 상이한 기능을 수행하지만, IgG-Fc와 유사한 낮은 친화

도로 결합하고, 이들 수용체의 엑토도메인은 매우 상동성이며; 및 (iii) FcγRIII (CD16), 이는 중간 내지 낮은 친화도로 IgG와 결합하며, 다음 2가지 타입으로 존재함: FcγRIIIA, 이는 NK 세포, 대식세포, 호산구 및 일부 단핵구 및 T 세포에서 발견되고 ADCC를 매개하며, FcγRIIIB, 이는 호중구에서 고도로 발현된다. FcγRIIA는 사멸과 관련된 많은 세포(예를 들어 대식세포, 단핵구, 호중구)에서 발견되고 사멸 과정을 활성화시킬 수 있는 것으로 보인다. FcγRIIB는 억제 과정에서 역할을 수행하는 것으로 보이며 B-세포, 대식세포 및 비만세포 및 호산구에서 발견된다.

[0174] FcγRI 결합과 관련하여, E233-G236, P238, D265, N297, A327 및 P329 중 적어도 하나의 천연 IgG에서의 변형은 FcγRI에 대한 결합을 감소시킨다. IgG1 및 IgG4로 치환된 위치 233-236의 IgG2 잔기는 10^3-배로 FcγRI에 대한 결합을 감소시키고 항체-민감성 적혈구에 대한 인간 단핵구 반응을 제거한다(Armour, K. L., et al. *Eur. J. Immunol.* 29 (1999) 2613-2624). FcγRII 결합과 관련하여, FcγRIIA에 대한 감소된 결합이 예를 들어 E233-G236, P238, D265, N297, A327, P329, D270, Q295, A327, R292 및 K414 중 적어도 하나의 IgG 돌연변이에서 발견된다. FcγRIII 결합과 관련하여, FcγRIIIA에 대한 감소된 결합이 예를 들어 E233-G236, P238, D265, N297, A327, P329, D270, Q295, A327, S239, E269, E293, Y296, V303, A327, K338 및 D376 중 적어도 하나의 돌연변이에서 발견된다. Fc 수용체에 대한 인간 IgG1상의 결합 부위의 맵핑, 상기 언급된 돌연변이 부위 및 FcγRI 및 FcγRIIA에 대한 결합을 측정하는 방법은 Shields, R. L., et al., *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 6591-6604에 기술된다.

[0175] 중요한 FcγRII에 대한 결합과 관련하여, 천연 IgG Fc의 2개의 영역은 FcγRII 및 IgG의 상호 작용, 즉 (i) IgG Fc의 하부 힌지 부위, 특히 아미노산 잔기 L, L, G, G (234-237, EU 넘버링), 및 (ii) IgG Fc의 CH2 도메인의 인접 영역, 특히 하부 힌지 영역에 인접한 상부 CH2 도메인의 루프 및 스트랜드, 예를 들어 P331의 영역에서 중요한 것으로 보인다(Wines, B.D., 등, J. Immunol. 2000; 164 : 5313 - 5318). 또한, FcγRI는 IgG Fc상의 동일한 부위에 결합하는 것으로 보이지만, 반면 FcRn 및 단백질 A는 CH2-CH3 계면에 있는 것으로 보이는 IgG Fc상의 상이한 부위에 결합한다(Wines, B.D., et al., J. Immunol. 2000; 164: 5313 - 5318).

[0176] 예를 들어, Fc 모이어티는 FcRn 결합 또는 연장된 반감기에 요구되는 것으로 당업계에 공지된 Fc 모이어티의 적어도 일부를 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 본 발명의 항체의 Fc 모이어티는 단백질 A 결합에 필요한 것으로 당업계에 공지된 적어도 일부를 포함하고 및/또는 본 발명의 항체의 Fc 부분은 단백질 G 결합에 필요한 것으로 당업계에 공지된 Fc 분자의 적어도 일부를 포함한다. 따라서, 바람직한 Fc 모이어티는 FcγR 결합에 필요한 것으로 당업계에 알려진 적어도 부분을 포함한다. 상기 강조된 바와 같이, 바람직한 Fc 모이어티는 따라서 적어도 (i) 천연 IgG Fc의 하부 힌지 부위, 특히 아미노산 잔기 L, L, G, G (234-237, EU 넘버링), 및 (ii) 천연 IgG Fc의 CH2 도메인의 인접 영역, 특히 하부 힌지 영역에 (예를 들어 P331의 영역에) 인접한 상부 CH2 도메인의 루프 및 스트랜드, 예를 들어 P331 주변의 천연 IgG Fc의 상부 CH2 도메인에 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 연속적인 아미노산의 영역, 예를 들어 천연 IgG Fc의 아미노산 320 및 340 (EU 넘버링) 사이를 포함할 수 있다.

[0177] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Fc 영역을 포함한다. 본 명세서에 사용된 "Fc 영역"이라는 용어는 항체 중쇄의 둘 이상의 Fc 모이어티에 의해 형성된 면역글로불린의 일부를 지칭한다. 예를 들어, Fc 영역은 단량체 또는 "단일 사슬" Fc 영역 (즉, scFc 영역)일 수 있다. 단일 사슬 Fc 영역은 단일 폴리펩타이드 사슬 내에 연결된 (예를 들어, 단일 연속 핵산 서열로 암호화된) Fc 모이어티로 구성된다. 예시적인 scFc 영역은 WO 2008/143954 A2에 개시되어 있다. 바람직하게는, Fc 영역은 이량체 Fc 영역이다. "이량체 Fc 영역" 또는 "dcFc"는 2개의 별개의 면역글로불린 중쇄의 Fc 모이어티에 의해 형성된 이량체를 지칭한다. 이량체 Fc 영역은 2개의 동일한 Fc 모이어티의 동종이량체 (예를 들어, 자연 발생 면역글로불린의 Fc 영역) 또는 2개의 동일하지 않은 Fc 모이어티의 이종이량체일 수 있다.

[0178] Fc 영역의 Fc 모이어티는 동일하거나 또는 다른 클래스 및/또는 서브클래스일 수 있다. 예를 들어, Fc 모이어티는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 서브클래스의 면역글로불린 (예를 들어, 인간 면역글로불린)으로부터 유래될 수 있다. 바람직하게는, Fc 영역의 Fc 모이어티는 동일한 클래스 및 서브클래스이다. 그러나, Fc 영역 (또는 Fc 영역의 하나 이상의 Fc 부분)은 또한 키메라일 수 있으며, 이에 따라 키메라 Fc 영역은 상이한 면역글로불린 클래스 및/또는 서브클래스로부터 유래된 Fc 모이어티를 포함할 수 있다. 예를 들어, 이량체 또는 단일쇄 Fc 영역의 적어도 2개의 Fc 모이어티는 상이한 면역글로불린 클래스 및/또는 서브클래스로부터 유래될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 키메라 Fc 영역은 하나 이상의 키메라 Fc 모이어티를 포함할 수 있다. 예를 들어, 키메라 Fc 영역 또는 모이어티는 제1 서브클래스(예를 들어, IgG1, IgG2 또는 IgG3 서브클래스)의 면역글로불린으로부

터 유래된 하나 이상의 부분을 포함할 수 있는 반면, Fc 영역 또는 모이어티의 나머지는 상이한 서브클래스이다. 예를 들어, Fc 폴리펩타이드의 Fc 영역 또는 모이어티는 제1 서브클래스 (예를 들어, IgG1, IgG2 또는 IgG4 서브클래스)의 면역글로불린으로부터 유래된 CH2 및/또는 CH3 도메인 및 제2 서브클래스(예를 들어 IgG3 서브클래스)의 면역글로불린으로부터의 힌지 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, Fc 영역 또는 모이어티는 힌지 및/또는 제1 서브클래스(예를 들어, IgG4 서브클래스)의 면역글로불린으로부터 유래된 CH2 도메인 및 제2 서브클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, 또는 IgG3 서브클래스)의 면역글로불린으로부터 유래된 CH3 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 키메라 Fc 영역은 제1 서브클래스 (예를 들어, IgG4 서브클래스)에 대한 면역글로불린으로부터의 Fc 모이어티 (예를 들어, 완전한 Fc 모이어티) 및 제2 서브클래스 (예를 들어, IgG1, IgG2 또는 IgG3 서브클래스)의 면역글로불린으로부터 Fc 모이어티를 포함할 수 있다. 예를 들어, Fc 영역 또는 모이어티는 IgG4 면역글로불린으로부터 CH2 도메인 및 IgG1 면역글로불린으로부터 CH3 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, Fc 영역 또는 모이어티는 IgG4 분자로부터의 CH1 도메인 및 CH2 도메인 및 IgG1 분자로부터의 CH3 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, Fc 영역 또는 모이어티는 항체의 특정 서브클래스로부터 CH2 도메인의 일부, 예를 들어 CH2 도메인의 EU 위치 292-340을 포함할 수 있다. 예를 들어, Fc 영역 또는 모이어티는 IgG4 모이어티로부터 유래된 CH2의 아미노산 위치 292-340 및 IgG1 모이어티로부터 유래된 CH2의 나머지를 포함할 수 있다 (대안적으로, CH2의 292-340은 IgG1 모이어티로부터 유래될 수 있으며 CH2의 나머지는 IgG4 모이어티로부터 유래된다).

[0179] 또한, Fc 영역 또는 모이어티는 (추가적으로 또는 대안적으로) 예를 들어 키메라 힌지 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, 키메라 힌지는 예를 들어 부분적으로, IgG1, IgG2 또는 IgG4 분자 (예를 들어, 상부 및 하부 중간 힌지 서열) 및 부분적으로 IgG3 분자 (예를 들어, 중간 힌지 서열)로부터 유래될 수 있다. 다른 실시예에서, Fc 영역 또는 모이어티는 부분적으로 IgG1 분자로부터, 및 부분적으로 IgG4 분자로부터 유래된 키메라 힌지를 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, 키메라 힌지는 IgG4 분자로부터의 상부 및 하부 힌지 도메인 및 IgG1 분자로부터의 중간 힌지 도메인을 포함할 수 있다. 이러한 키메라 힌지는 예를 들어 IgG4 힌지 영역의 중간 힌지 도메인에서 EU 위치 228에 프롤린 치환(Ser228Pro)을 도입함으로써 이루어질 수 있다. 다른 실시예에서, 키메라 힌지는 EU 위치 233-236에서 아미노산을 포함할 수 있으며, 233-236은 IgG2 항체 및/또는 Ser228Pro 돌연변이에서 유래하며, 여기서 힌지의 나머지 아미노산은 IgG4 항체로부터 유래된다. 본 발명에 따른 항체의 Fc 모이어티에 사용될 수 있는 키메라 힌지는 US 2005/0163783 A1에 기술되어 있다.

[0180] 본 발명에서, Fc 모이어티 또는 Fc 영역은 인간 면역글로불린 서열(예를 들어, 인간 IgG 분자로부터의 Fc 영역 또는 Fc 부분)로부터 유래된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 것이 바람직하다. 그러나, 폴리펩타이드는 다른 포유 동물 종으로부터의 하나 이상의 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 영장류 Fc 모이어티 또는 영장류 결합 부위는 본 발명의 폴리펩타이드에 포함될 수 있다. 대안적으로, 하나 이상의 쥣과(murine) 아미노산이 Fc 모이어티 또는 Fc 영역에 존재할 수 있다.

[0181] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체는 특히 상기 기재된 바와 같은 Fc 모이어티에 더하여, 불변 영역, 특히 IgG의 불변 영역, 바람직하게는 IgG1의 불변 영역, 보다 바람직하게는 인간 IgG1의 불변 영역으로부터 유래된 다른 부분을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체는 특히 상기 기재된 바와 같은 Fc 모이어티에 더하여, 불변 영역의 다른 모든 부분, 특히 IgG 불변 영역의 다른 모든 부분, 바람직하게는 IgG1의 불변 영역의 다른 모든 부분, 보다 바람직하게는 인간 IgG1의 불변 영역의 다른 모든 부분을 포함한다.

[0182] 불변 영역의 특히 바람직한 서열은 서열번호: 3, 4 또는 7에 따른 아미노산 서열이다. 바람직하게는, 중쇄 불변 영역은 IgG1 CH1-CH2-CH3를 포함하거나 이로 구성되며, 특히 본 명세서에 기재된 서열번호: 3에 따른 아미노산 서열 또는 이의 기능성 서열 변이체를 포함하거나 이로 구성된다. 바람직하게는, 경쇄 불변 영역은 IgG1 CL을 포함하거나 이로 구성되며, 특히 본 명세서에 기재된 서열번호: 4에 따른 아미노산 서열 또는 이의 기능성 서열 변이체를 포함하거나 이로 구성된다.

[0183] 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Fc 영역 또는 Fc 모이어티를 포함하지 않는 것이 또한 바람직하다. 특히, 엘보우(CH1 및 CL)에 필요한 불변 도메인은 통상적으로 Fc 모이어티 또는 Fc 영역에 관여하지 않는다. 따라서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 바람직하게는 Fc 영역 또는 Fc 부분을 포함하지 않는다. 이러한 항체 (또는 항체 단편)의 예는 Fab 또는 $F(ab)_2$ (IEI-Fab 또는 IEI-$F(ab)_2$)에 기초한 것을 포함한다.

[0184] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 하나 이상의 링커를 포함한다. 예를 들어, 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이

드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 링커를 포함할 수 있다. 보다 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 1개의 링커 또는 2개의 링커를 포함한다. 또한 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 3개 또는 4개의 링커를 포함하는 것이 바람직하다. 일반적으로, 링커는 폴리펩타이드 사슬에 더 많은 유연성을 제공할 수 있다. 바람직하게는, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 불변 영역 및 (추가) 기능성 도메인 사이에 링커를 포함한다. 대안적으로, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 불변 영역 및 (추가) 기능성 도메인 사이에 링커를 포함하지 않을 수 있다. 제2 폴리펩타이드가 (추가) 기능성 도메인을 포함하지 않으면, 제2 폴리펩타이드 사슬은 불변 영역 및 가변 영역 사이에 링커를 포함할 수 있다. 대안적으로, 제2 폴리펩타이드 사슬은 불변 영역 및 가변 영역 사이에 링커를 포함하지 않을 수 있다. 바람직하게는, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 (추가) 기능성 도메인 및 가변 도메인, 특히 가장 C-말단 가변 도메인 사이의 링커를 포함한다. 대안적으로, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 (추가) 기능성 도메인 및 가변 도메인, 특히 가장 C-말단 가변 도메인 사이에 링커를 포함하지 않을 수 있다. 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬이 하나 이상의 가변 도메인을 포함하는 경우, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 가변 도메인 사이에 하나 이상의 링커를 포함하는 것이 또한 바람직하다. 대안적으로, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 가변 도메인 사이에 하나 이상의 링커를 포함하지 않을 수 있다. 더욱 바람직하게는, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 불변 영역 및 (추가) 기능성 도메인 사이의 링커 및 (추가) 기능성 도메인 및 가변 도메인, 특히 가장 C-말단 가변 도메인 사이의 링커를 포함한다. 대안적으로, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 불변 영역 및 (추가) 기능성 도메인 사이의 링커 또는 (추가) 기능성 도메인과 가변 도메인, 특히 가장 C-말단 가변 도메인 사이의 링커를 포함하지 않을 수 있다. 또한, 제1 폴리펩타이드 사슬은 불변 영역과 (추가) 기능성 도메인 사이의 링커 및 (추가) 기능성 도메인과 가변 도메인, 특히 가장 C- 말단 가변 도메인 사이의 링커를 포함할 수 있지만, 제2 폴리펩타이드 사슬은 (추가) 기능성 도메인 또는 불변 영역과 가변 영역 사이에 링커를 포함하지 않을 수 있다. 또한 - 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬이 하나 이상의 가변 도메인을 포함하는 경우 - 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬이 불변 영역 및 (추가) 기능성 도메인 사이에 링커; (추가) 기능성 도메인 및 가변 도메인, 특히 가장 C-말단 가변 도메인 사이의 링커; 및 가변 도메인 사이의 하나 이상의 링커를 포함하는 것이 바람직하다.

[0185] 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬이 하나 이상의 링커를 포함하는 경우, 링커는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0186] 바람직하게는, 링커는 20개 이하의 아미노산, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산, 더욱 바람직하게는 15개 이하의 아미노산, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산, 더욱 더 바람직하게는 10개 이하의 아미노산, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개 아미노산, 훨씬 더 바람직하게는 5개 이하의 아미노산, 예를 들어 1, 2 , 3, 4 또는 5개의 아미노산으로 구성된다. 링커는 측면(flanking) 영역과 같은 천연 아미노산 서열 또는 비-천연 아미노산 서열로부터 유래될 수 있다. 바람직하게는, (추가) 기능성 도메인은 단일 엑손 또는 하나 이상의 엑손에 상응하고, 링커의 아미노산 서열은 상기 단일 엑손 또는 하나 이상의 엑손에 측면에 있는(flanking) 인트론 서열로부터 회수된다(retrieved). 예를 들어, (i) 가변 영역 및 (추가) 기능성 도메인 (엑손 또는 이의 서열 변이체에 의해 암호화되는) 사이의 링커는 "추가" 기능성 도메인"으로 사용된 엑손 또는 이의 서열 변이체의 직전에 (5'-3' 방향으로) 측면 인트론 서열에 의해 암호화될 수 있으며, 및/또는 (ii) (추가) 기능성 도메인 (엑손 또는 이의 서열 변이체에 의해 암호화된) 및 불변 영역 사이에 링커는 "(추가) 기능성 도메인"으로 사용된 엑손 또는 이의 서열 변이체 직후에 (5'-3' 방향으로) 측면 인트론 서열에 의해 암호화될 수 있다. 바람직하게, 링커는 Cys (C) 잔기를 전혀 포함하지 않는다. 바람직하게, 링커는 하나 이상의 글리신(Gly) 잔기 및/또는 하나 이상의 세린(Ser) 잔기 ("GS 링커")를 포함하거나 이로 구성된다. GS-링커의 바람직한 예시는 서열번호: 43-48에 따른 아미노산 서열을 포함하며, 가장 바람직하게 링커는 서열번호: 45에 따른 것이다. 인트론 서열 링커의 바람직한 예시는 서열번호: 49-52에 따른 아미노산 서열을 포함한다. 가장 바람직하게 링커는 서열번호: 43-52 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0187] 예를 들어, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 (N-에서 C-말단 방향으로) 서열번호: 49로 개시된 링커, 또는 이의 기능성 서열 변이체, 곧바로 뒤에 서열번호: 14로 개시된 (추가) 기능성 도메인, 또는 이의 기능성 서열 변이체를 포함할 수 있다. 또한, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 (N-에서 C-말단 방향으로) 서열번호: 14에 개시된 바와 같은 (추가) 기능성 도메인, 또는 이의 기능성 서열 변

이체, 곧바로 뒤에 서열번호: 50에 개시된 링커, 또는 이의 기능성 서열 변이체를 포함할 수 있다. 가장 바람직하게, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 (N-에서 C-말단 방향으로) (가변성 도메인, 곧바로 뒤에) 서열번호: 49로 개시된 링커, 또는 이의 기능성 서열 변이체, 곧바로 뒤에 서열번호: 14로 개시된 (추가) 기능성 도메인, 또는 이의 기능성 서열 변이체, 곧바로 뒤에 서열번호: 50으로 개시된 링커, 또는 이의 기능성 서열 변이체 (곧바로 뒤에 불변 도메인)을 포함할 수 있다.

[0188] 예를 들어, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 (N-에서 C-말단 방향으로) 서열번호: 51로 개시된 링커, 또는 이의 기능성 서열 변이체, 곧바로 뒤에 서열번호: 15로 개시된 (추가) 기능성 도메인, 또는 이의 기능성 서열 변이체를 포함할 수 있다. 또한, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 (N-에서 C-말단 방향으로) 서열번호: 15로 개시된 (추가) 기능성 도메인, 또는 이의 기능성 서열 변이체, 곧바로 뒤에 서열번호: 52로 개시된 링커, 또는 이의 기능성 서열 변이체를 포함할 수 있다. 가장 바람직하게, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 (N-에서 C-말단 방향으로) (가변 도메인, 곧바로 뒤에) 서열번호: 51로 개시된 링커, 또는 이의 기능성 서열 변이체, 곧바로 뒤에 서열번호: 15로 개시된 (추가) 기능성 도메인, 또는 이의 기능성 서열 변이체, 곧바로 뒤에 서열번호: 52로 개시된 링커, 또는 이의 기능성 서열 변이체 (곧바로 뒤에 불변 도메인)을 포함할 수 있다.

[0189] 대안적으로, 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드는 임의의 링커를 포함하지 않는 것이 또한 바람직하다.

[0190] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬은 (N-에서 C-말단 방향으로) V-D-CH1을 포함하거나 이로 구성되며, 여기서

[0191] V는 가변 도메인 (i);

[0192] D는 (추가) 기능성 도메인 (ii); 및

[0193] CH1은 CH1 불변 도메인 (iii)이다.

[0194] V 및 D 및/또는 D 및 CH1은 전술한 바와 같이 링커를 통해 연결될 수 있거나 또는 서로 직접 연결될 수 있다.

[0195] 보다 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬은 (N-에서 C-말단 방향으로) V-D-CH1-CH2-CH3을 포함하거나 이로 구성되며, 여기서

[0196] V-D-CH1은 상기 기술된 바와 같고; 및

[0197] CH2 및 CH3은 각각 CH2 불변 도메인 및 CH3 불변 도메인이다.

[0198] 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬은 (N-에서 C-말단 방향으로) $(V)_A$-D-CH1을 포함하거나 이로 구성되는 것이 바람직하며, 여기서

[0199] V-D-CH1은 상기 기재된 바와 같고;

[0200] A는 1 내지 5, 바람직하게는 1 내지 4, 더욱 바람직하게는 1 내지 3, 더욱 더 바람직하게는 1 또는 2의 정수이고; 및

[0201] 가변 도메인 V는 직접적으로 또는 링커를 통해 서로 연결될 수 있다.

[0202] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제2 폴리펩타이드 사슬은 (N-에서 C-말단 방향으로 V-CL을 포함하거나 이로 구성되며, 여기서

[0203] V는 가변 도메인 (iv)이고; 및

[0204] CL은 불변 도메인 (vi)이다.

[0205] V 및 CL은 전술한 바와 같이 링커를 통해 연결되거나 서로 직접 연결될 수 있다.

[0206] 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제2 폴리펩타이드 사슬은 (N-에서 C-말단 방향으로 $(V)_A$-CL을 포함하거나 이로 구성되는 것이 바람직하며, 여기서

[0207] V-CL은 상기 기술된 것과 같으며;

[0208] A는 1 내지 5, 바람직하게는 1 내지 4, 보다 바람직하게는 1 내지 3, 더욱 더 바람직하게는 1 또는 2의 정수이

고; 및

[0209] 가변 도메인 V는 직접적으로 또는 링커를 통해 서로 연결될 수 있다.

[0210] 예를 들어, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬의 가변 도메인 (i)은 서열번호 1, 5, 8 또는 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열, 또는 80% 이상, 바람직하게 85% 이상, 더욱 바람직하게 90% 이상, 더욱 더 바람직하게 95% 이상 및 가장 바람직하게 98% 이상의 서열 상동성을 갖는 이의 기능성 서열 변이체를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다.

[0211] 예를 들어, 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 제2 폴리펩타이드 사슬 또는 그의 항원 결합 단편의 가변 도메인 (iv)은 서열번호 2, 6, 9 또는 11 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열, 또는 80% 이상, 바람직하게 85% 이상, 더욱 바람직하게 90% 이상, 더욱 더 바람직하게 95% 이상 및 가장 바람직하게 98% 이상의 서열 상동성을 갖는 이의 기능성 서열 변이체를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다.

[0212] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하나의 단일 또는 2개의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 하나의 단일 또는 2개의 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함한다. 이러한 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 예는 도 1B 및 1C에 도시되어 있다. 또한, 제1 폴리펩타이드 사슬 및 제2 폴리펩타이드 사슬은 이황화 결합에 의해 연결되어 쌍을 형성하는 것이 바람직하다. 특히, 본 발명에 따른 항체의 중쇄 및 경쇄 또는 이의 항원 결합 단편은 이황화 결합에 의해 연결되어 쌍을 형성할 수 있다. 또한, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2개의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 2개의 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하고, 2개의 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 2개의 제2 폴리펩타이드 사슬은 하나 이상, 예를 들어 2개의 이황화 결합에 의해 연결되는 것이 바람직하다. 특히, 항체의 2개의 중쇄 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의, 예를 들어 2개의 이황화 결합에 의해 연결될 수 있다.

[0213] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각의 특이성/항원에 대해 2가(bivalent)이다. 특히, (추가) 기능성 도메인(들)은 (독립적) 결합 부위(들)을 포함하거나 이로 구성되며, (1) (독립적) 결합 부위(들) 및 (2) 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제1 쌍의 하나 이상의 가변 도메인에 의해 형성된 항원 결합 부위(들)는 (1) (독립적) 결합 부위(들) 및 (2) 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제2쌍의 하나 이상의 가변 도메인에 의해 형성된 항원 결합 부위(들)에 상응한다. 대안적으로, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각의 특이성 (항원)에 대해 1가일 수 있다.

[0214] 따라서, 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제1 쌍의 하나 이상의 가변 도메인에 의해 형성된 항원 결합 부위(들) 및 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제2 쌍의 하나 이상의 가변 도메인에 의해 형성된 항원 결합 부위(들)은 동일하거나 상이하다.

[0215] 또한, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 동일하거나 상이할 수 있는 2개 이상의 (추가) 기능성 도메인을 포함하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 동일하거나 상이할 수 있는 2개 또는 4개의 (추가) 기능성 도메인을 포함할 수 있다.

[0216] 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편이 하나 이상의 (추가) 기능성 도메인, 예를 들어 동일하거나 상이한 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 경우, (추가) 기능성 도메인은 동일하거나 상이할 수 있다. 바람직하게는, 이들은 동일하거나 상이한 기능성 도메인 그룹에 속할 수 있다. 예를 들어, 2개 이상의 모든 (추가) 기능성 도메인은 (독립적) 결합 부위를 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 예를 들어, 적어도 2개 또는 모든 (추가) 기능성 도메인은 담체 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 예를 들어, 적어도 2개 또는 모든 (추가) 기능성 도메인은 리포터 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 예를 들어, 적어도 2개 또는 모든 (추가) 기능성 도메인은 태그를 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 예를 들어, 적어도 2개 또는 모든 (추가) 기능성 도메인은 국소화 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. (추가) 기능성 도메인이 동일한 기능성 도메인 그룹에 속하더라도, 하위 그룹, 특히 이들의 아미노산 서열은 여전히 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 2개 이상의 모든 (추가) 기능성 도메인은 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 대안적으로, (추가) 기능성 도메인은 별개의 기능성 도메인 그룹에 속하는 것이 또한 바람직하다. 예를 들어, 항체 또는 항원 결합 단편의 하나의 (추가) 기능성 도메인은 (독립적) 결합 부위를 포함하거나 이로 구성될 수 있는 반면, 다른 (추가) 기능성 도메인은 담체 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 예를 들어, 하나의 (추가) 기능성 도메인은 (독립적) 결합 부위를 포함하거나 이로 구성될 수 있는 반면, 항체 또는 항원 결합 단편의 다른 (추가) 기능성 도메인은 리포터 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 예를 들어, 하나의 (추가) 기능성 도메인은 (독립적) 결합 부위를 포함하거나 이로 구성될 수 있는 반면, 항체 또는 항원 결합 단편의 다른 (추가) 기능성 도메인은

태그를 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 예를 들어, 하나의 (추가) 기능성 도메인은 (독립적) 결합 부위를 포함하거나 이로 구성될 수 있는 반면, 항체 또는 항원 결합 단편의 다른 (추가) 기능성 도메인은 국소화 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 항원 결합 단편의 하나의 (추가) 기능성 도메인은 담체 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있는 반면, 다른 (추가) 기능성 도메인은 리포터 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 예를 들어, 하나의 (추가) 기능성 도메인은 담체 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있는 반면, 항체 또는 항원 결합 단편의 다른 (추가) 기능성 도메인은 태그를 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 예를 들어, 하나의 (추가) 기능성 도메인은 담체 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있는 반면, 항체 또는 항원 결합 단편의 다른 (추가) 기능성 도메인은 국소화 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 예를 들어, 하나의 (추가) 기능성 도메인은 리포터 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있는 반면, 항체 또는 항원 결합 단편의 다른 (추가) 기능성 도메인은 태그를 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 예를 들어, 하나의 (추가) 기능성 도메인은 리포터 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있는 반면, 항체 또는 항원 결합 단편의 다른 (추가) 기능성 도메인은 국소화 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 예를 들어, 하나의 (추가) 기능성 도메인은 국소화 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있는 반면, 항체 또는 항원 결합 단편의 다른 (추가) 기능성 도메인은 태그를 포함하거나 이로 구성될 수 있다.

[0217] 또한, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제1 및 제2 쌍을 형성하는 2개의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 2개의 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 여기서 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제1 쌍은 적어도 하나의 (추가) 기능성 도메인(들)을 포함하며 및/또는 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제2쌍은 적어도 하나의 (추가) 기능성 도메인(들)을 포함하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제1쌍은 적어도 하나의 (추가) 기능성 도메인(들)을 포함할 수 있는 반면, 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제2쌍은 (추가) 기능성 도메인을 포함하지 않을 수 있다. 예를 들어, 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제1쌍은 (추가) 기능성 도메인을 포함하지 않을 수 있는 반면, 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제2쌍은 적어도 하나의 (추가) 기능성 도메인(들)을 포함할 수 있다. 가장 바람직하게, 양쪽 다, 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제1쌍은 적어도 하나의 (추가) 기능성 도메인(들)을 포함하며 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 제2쌍은 적어도 하나의 (추가) 기능성 도메인(들)을 포함한다.

[0218] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IgG-유사 항체, Fab 또는 $F(ab)_2$로부터 유래된다. 즉, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IgG-유사 항체, Fab 또는 $F(ab)_2$의 가변 및 불변 영역 모두를 포함한다. 특히, IgG-유사 항체, Fab 또는 $F(ab)_2$는 엘보우 영역에 (추가) 기능성 도메인이 삽입된 "스캐폴드" 항체로서 사용될 수 있다.

[0219] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 둘 이상의 가변 도메인 (i) 및 (iv)는 단일클론 항체로부터 유래된다. 특히, 본 발명에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 2개 이상의 가변 도메인 (i) 및 (iv)은 (상응하는) 2개 이상의 가변 도메인 단일클론 항체이다.

[0220] 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 가변 도메인 및/또는 불변 도메인은 인간 또는 인간화된 것이 바람직하다. 특히, 본 발명에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 가변 도메인 및/또는 불변 도메인은 인간 또는 인간화된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 가변 도메인 및/또는 불변 도메인에 상응한다.

[0221] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 (추가) 기능성 도메인(들)은 인간 또는 인간화된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0222] 바람직하게, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬은 서열번호: 53, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 68, 69 또는 70 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열, 또는 80% 이상, 바람직하게 85% 이상, 더욱 바람직하게 90% 이상, 더욱 더 바람직하게 95% 이상 및 가장 바람직하게 98% 이상의 서열 상동성을 갖는 이의 기능성 서열 변이체를 포함하거나 이로 구성되며, 및/또는 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제2 폴리펩타이드 사슬은 서열번호: 54, 57, 63, 또는 67 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열, 또는 80% 이상, 바람직하게 85% 이상, 더욱 바람직하게 90% 이상, 더욱 더 바람직하게 95% 이상 및 가장 바람직하게 98% 이상의 서열 상동성을 갖는 이의 기능성 서열 변이체를 포함하거나 이로 구성된다.

[0223] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 서열번호 75 내지 92 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되지 않을 수 있다. 또한 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 서열번호 96 내지 112 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되지 않을 수 있는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게, 본

발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 서열번호 75 내지 95 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되지 않을 수 있다. 더욱 더 바람직하게, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬에 포함된 (추가) 기능성 도메인은 서열번호 113 내지 130 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되지 않을 수 있다. 훨씬 더 바람직하게, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬에 포함된 (추가) 기능성 도메인은 서열번호 113 내지 133 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되지 않을 수 있다. 가장 바람직하게, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 서열번호 75 내지 133 중 어느 하나에 개시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되지 않을 수 있다. 선택적으로, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬에 포함된 (추가) 기능성 도메인은 (돌연변이된) LAIR1 단편을 포함하거나 이로 구성되지 않을 수 있다.

[0224] ***핵산 분자***

[0225] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 본 발명에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 폴리펩타이드 사슬을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제2 폴리펩타이드 사슬을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 핵산 분자를 제공한다.

[0226] 핵산 분자는 핵산 성분을 포함, 바람직하게 이로 구성되는 분자이다. 핵산 분자라는 용어는 바람직하게는 DNA 또는 RNA 분자를 지칭한다. 특히, 이는 "폴리뉴클레오티드"라는 용어와 동의어로 사용된다. 바람직하게는, 핵산 분자는 당/포스페이트-백본의 포스포디에스테르 결합에 의해 서로 공유 연결된 뉴클레오티드 단량체를 포함하거나 이로 구성된 중합체이다. "핵산 분자"라는 용어는 또한 염기-변형된, 당-변형된 또는 백본-변형된 등의 DNA 또는 RNA 분자와 같은 변형된 핵산 분자를 포함한다.

[0227] 바람직하게는, 핵산 분자는 DNA 분자 또는 RNA 분자이다. 핵산 분자 및/또는 폴리뉴클레오티드의 예시는 예를 들어 재조합 폴리뉴클레오티드, 벡터, 올리고뉴클레오티드, rRNA, mRNA, miRNA, siRNA, 또는 tRNA와 같은 RNA 분자, 또는 tRNA, 또는 cDNA와 같은 DNA 분자를 포함한다. 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬의 일부 또는 전부를 암호화하는 핵산 서열이 바람직하다. 따라서 본 발명의 예시적인 항체 또는 항원 결합 단편의 경쇄 및 중쇄, 특히 VH 및 VL 서열 및/또는 (추가) 기능성 도메인의 일부 또는 전부를 암호화하는 핵산 서열이 바람직하게 본원에 제공된다.

[0228] 또한 본 발명에 따른 핵산 분자는 본 발명에 따른 (예시) 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서 사용된 (추가) 기능성 도메인, VH 서열 및/또는 VL 서열을 암호화하는 핵산과 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 88% 이상, 90% 이상, 92% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 것이 바람직하다.

[0229] 일반적으로, 핵산 분자는 특정 핵산 서열을 삽입, 결실 또는 변형시키기 위해 조작될 수 있다. 이러한 조작으로부터의 변화는 제한 부위 도입, 코돈 사용을 변경, 전사 및/또는 번역 조절 서열을 추가 또는 최적화 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 또한 암호화된 아미노산 서열을 변경하기 위해 핵산 서열을 변경하는 것도 가능하다. 예를 들어, 이는 항체의 아미노산 서열로 하나 이상의 (예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 등) 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 도입하는데 유용할 수 있다. 이러한 점 돌연변이는 이펙터 기능, 항원-결합 친화도, 번역 후 변형, 면역원성 등을 변형시킬 수 있고, 공유그룹(예를 들어, 라벨)의 부착을 위해 아미노산을 도입할 수 있으며 또는 태그(예를 들어, 정제 목적으로)를 도입할 수 있다. 돌연변이는 특정 부위에 도입될 수 있거나 무작위로 도입된 후 선택(예를 들어, 분자 진화)될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 (예시) 항체의 임의의 (추가) 기능성 도메인, VH 서열 및/또는 VL 서열을 암호화하는 하나 이상의 핵산은 무작위 또는 방향성을 가지고 돌연변이되어 암호화된 아미노산에서 상이한 특성을 도입할 수 있다. 이러한 변화는 초기 변화가 유지되고 다른 뉴클레오티드 위치에서 새로운 변화가 도입되는 반복 과정의 결과일 수 있다. 또한, 독립적인 단계에서 달성된 변화가 결합될 수 있다. 암호화된 아미노산에 도입된 상이한 특성은 강화된 친화성을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0230] ***벡터***

[0231] 본 발명의 범위 내에는 본 발명에 따른 핵산 분자를 포함하는 벡터, 예를 들어 발현 벡터가 추가로 포함된다. 바람직하게는, 벡터는 상기 기재된 바와 같은 핵산 분자를 포함한다.

[0232] "벡터"라는 용어는 핵산 분자, 바람직하게는 재조합 핵산 분자, 즉 자연에서 발생하지 않는 핵산 분자를 지칭한다. 본 발명의 맥락에서 벡터는 원하는 핵산 서열을 통합하거나 보유하는데 적합하다. 이러한 벡터는 저장

벡터, 발현 벡터, 클로닝 벡터, 전사 벡터 등일 수 있다. 저장 벡터는 핵산 분자의 편리한 저장을 가능하게 하는 벡터이다. 따라서, 벡터는 예를 들어 본 발명에 따른 원하는 항체 또는 이의 항체 단편에 상응하는 서열을 포함할 수 있다. RNA, 예를 들어, mRNA, 또는 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질과 같은 발현 산물의 생성을 위해 발현 벡터가 사용될 수 있다. 예를 들어, 발현 벡터는 프로모터 서열과 같은 벡터의 서열 스트레치의 전사에 필요한 서열을 포함할 수 있다. 클로닝 벡터는 통상적으로 클로닝 부위를 함유하는 벡터이며, 이는 핵산 서열을 벡터에 포함시키는 데 사용될 수 있다. 클로닝 벡터는 예를 들어 플라스미드 벡터 또는 박테리오파지 벡터일 수 있다. 전달 벡터는 핵산 분자를 세포 또는 유기체, 예를 들어 바이러스 벡터로 전달하기에 적합한 벡터일 수 있다. 본 발명의 맥락에서 벡터는 예를 들어 RNA 벡터 또는 DNA 벡터일 수 있다. 바람직하게는, 벡터는 DNA 분자이다. 예를 들어, 본 출원의 의미에서 벡터는 클로닝 부위, 항생제 내성 인자와 같은 선택 마커, 및 복제 원점과 같은 벡터의 증식에 적합한 서열을 포함한다. 바람직하게는, 본 출원의 맥락에서 벡터는 플라스미드 벡터이다.

[0233] ***세포***

[0234] 추가적 측면에서, 본 발명은 또한 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 발현하고 및/또는 본 발명에 따른 핵산 분자 또는 벡터를 포함하는 세포를 제공한다.

[0235] 이러한 세포의 예는 진핵 세포, 예를 들어 효모 세포, 동물 세포 또는 식물 세포를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 세포는 포유 동물 세포, 보다 바람직하게는 포유 동물 세포주이다. 바람직한 예는 인간 세포, CHO 세포, HEK293T 세포, PER.C6 세포, NSO 세포, 인간 간 세포, 골수종 세포 또는 하이브리도마 세포를 포함한다.

[0236] 특히, 세포는 본 발명에 따른 벡터, 바람직하게는 발현 벡터로 형질주입될(transfected) 수 있다. "형질주입(transfection)"이라는 용어는 핵산 분자, 예를 들어 DNA 또는 RNA (예를 들어, mRNA) 분자를 세포, 바람직하게는 진핵 세포 내로 도입하는 것을 지칭한다. 본 발명의 맥락에서, "형질주입"이라는 용어는 핵산 분자를 세포, 바람직하게는 진핵 세포, 예를 들어 포유 동물 세포에 도입하기 위해 통상의 기술자에게 공지된 임의의 방법을 포함한다. 이러한 방법은 예를 들어 전기천공법, 리포펙션, 예를 들어 양이온성 지질 및/또는 리포좀, 인산칼슘 침전, 나노입자 기반 형질 감염, 바이러스 기반 형질감염, 또는 양이온성 중합체, 예를 들어 DEAE-덱스트란 또는 폴리에틸렌이민 등을 기반으로 하는 형질주입을 포함한다. 바람직하게, 도입은 비-바이러스 성이다.

[0237] 또한, 본 발명의 세포는 예를 들어 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 발현하기 위해, 본 발명에 따른 벡터로 안정적으로 또는 일시적으로 형질주입될 수 있다. 바람직하게, 세포는 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 본 발명에 따른 벡터로 안정하게 형질주입된다. 그렇지 않으면 또한 세포는 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 본 발명에 따른 벡터로 일시적으로 형질주입되는 것이 바람직하다.

[0238] ***조성물***

[0239] 본 발명은 또한 다음 중 하나 이상을 포함하는 조성물을 제공한다:

[0240] (i) 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항체 단편;

[0241] (ii) 본 발명에 따른 핵산 분자;

[0242] (iii) 본 발명에 따른 핵산을 포함하는 벡터; 및/또는

[0243] (iv) 본 발명에 따른 항체를 발현 및/또는 본 발명에 따른 벡터 또는 핵산 분자를 포함하는 세포.

[0244] 즉, 본 발명은 또한 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 본 발명에 따른 핵산, 본 발명에 따른 벡터 및/또는 본 발명에 따른 세포를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0245] 바람직하게는, 조성물은 약학 조성물이다. 약학 조성물은 바람직하게는 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 및/또는 부형제를 함유할 수 있다. 담체 또는 부형제는 투여를 용이하게 할 수 있지만, 조성물 자체를 수용하는 개인에게 유해한 항체의 생성 자체를 유도해서는 안된다. 또한 독성이 없어야 한다. 적합한 담체는 단백질, 폴리펩타이드, 리포좀, 다당류, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 중합체 아미노산, 아미노산 공중합체 및 비활성 바이러스 입자와 같은 크고 천천히 대사되는 거대 분자일 수 있다. 일반적으로, 본 발명에 따른 약학 조성물에서 약학적으로 허용되는 담체는 활성 성분 또는 비활성 성분일 수 있다.

[0246] 약학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어 무기염, 예를 들어 염산염, 브롬화수소산염, 인산염 및 황산염, 또는 유

기산의 염, 예를 들어 아세트산염, 프로피온산염, 말론산염 및 벤조산염이 사용될 수 있다.

[0247] 약학 조성물에서 약학적으로 허용되는 담체는 물, 식염수, 글리세롤 및 에탄올과 같은 액체를 추가로 함유할 수 있다. 또한, 습윤제 또는 유화제 또는 pH 완충 물질과 같은 보조 물질이 이러한 조성물에 존재할 수 있다. 이러한 담체는 약학 조성물을 대상체에 의한 섭취를 위해 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리 및 현탁액으로 제형화할 수 있게 한다.

[0248] 본 발명의 약학적 조성물은 다양한 형태로 제조될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 액체 용액 또는 현탁액으로 주사제로 제조될 수 있다. 주사 전에 액체 비히클 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태가 또한 제조될 수 있다 (예를 들어, 보존제를 함유한 멸균수로 재구성하기 위해 Synagis™ 및 Herceptin™과 유사한 동결 건조된 조성물). 조성물은 예를 들어 연고, 크림 또는 분말로 제조될 수 있다. 조성물은 예를 들어 정제 또는 캡슐, 스프레이 또는 시럽 (선택적으로 향미료)으로 제조될 수 있다. 조성물은 예를 들어 미세 분말 또는 스프레이를 사용하는 흡입기(inhaler)로 제조될 수 있다. 조성물은 예를 들어 방울로 제조될 수 있다. 조성물은 조합된 조성물이, 예를 들어 투여 직전에, 재구성될 수 있도록 설계된 키트 형태일 수 있다. 예를 들어, 동결 건조된 항체는 멸균수 또는 멸균 완충액과 함께 키트 형태로 제공될 수 있다.

[0249] 조성물 중 활성 성분은 항체 분자, 항체 단편 또는 이의 변이체 및 유도체인 것이 바람직하며, 특히 조성물 중 활성 성분은 본 발명에 따른 항체, 항체 단편 또는 이의 변이체 및 유도체이다. 조성물은 위장관에서의 분해로부터 항체를 보호하지만 위장관에서 흡수되면 항체를 방출하는 작용제를 포함할 수 있다.

[0250] 약학적으로 허용가능한 담체에 대한 자세한 논의는 Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, ISBN: 0683306472에서 볼 수 있다.

[0251] 본 발명의 약학 조성물은 일반적으로 5.5 내지 8.5의 pH를 가지며, 일부 실시예에서 이는 6 내지 8일 수 있고, 다른 실시예에서 약 7일 수 있다. pH 완충액을 사용하여 유지될 수 있다. 조성물은 멸균되고 및/또는 피로겐이 없을 수 있다. 조성물은 인간에 대해 등장성일 수 있다. 일 실시예에서, 본 발명의 약학 조성물은 기밀 밀폐-봉인된 용기에 공급된다.

[0252] 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀젼의 형태를 가질 수 있으며, 특히 이는 현탁제, 보존제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제화제를 포함할 수 있다. 대안적으로, 항체 분자는 적절한 멸균 액체와 함께 사용하기 전에 재구성하기 위해 건조 형태일 수 있다.

[0253] 조성물은 비히클, 예를 들어 물 또는 식염수를 포함할 수 있다. 비히클은 통상적으로 화합물, 예를 들어 약학적으로 활성 화합물, 특히 본 발명에 따른 항체를 저장, 수송 및/또는 투여하기에 적합한 물질인 것으로 이해된다. 예를 들어, 비히클은 약학적으로 활성인 화합물, 특히 본 발명에 따른 항체를 저장, 수송 및/또는 투여하기에 적합한 생리학적으로 허용되는 액체일 수 있다.

[0254] 조성물은 피로겐이 없고 적합한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는 수용액일 수 있다. 통상의 기술자는 예를 들어 염화나트륨 주사, 링거 주사, 락테이티드 링거 주사와 같은 등장성 비히클을 사용하여 적합한 용액을 제조할 수 있다. 방부제, 안정제, 완충제, 산화방지제 및/또는 다른 첨가제가 필요에 따라 포함될 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 예를 들어 미리-충전된 주사기에 제공될 수 있다.

[0255] 상기 정의된 바와 같은 조성물은 또한 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만 이에 제한되지 않는 투여 형태일 수 있다. 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제가 또한 통상적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경우, 유용한 희석제는 락토스 및 건조 옥수수전분을 포함한다. 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁화제와 조합될 수 있다. 원하는 경우, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.

[0256] 조성물에 의해 포함되는 담체의 추가적인 예시는 미네랄 오일, 액체 바셀린, 화이트 바셀린, 프로필렌글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 대안적으로, 조성물은 적합한 로션 또는 크림으로 제형화 될 수 있다. 본 발명의 맥락에서, 적합한 담체는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0257] 일 실시예에서, 본 발명의 조성물은 본 발명의 항체를 포함할 수 있으며, 여기서 항체는 조성물의 총 단백질의 50 중량% 이상 (예를 들어, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상)으로 구성될수 있다. 이러한 조성물에서, 항체는 바람직하게는 정제된 형태이다.

[0258] 약학 조성물은 특히 다중 용량 포맷으로 포장된 경우 항균제를 포함할 수 있다. 이들은 세제, 예를 들어 트윈(Tween) (폴리소르베이트) 예를 들어 Tween 80을 포함할 수 있다. 세제는 일반적으로 낮은 수준, 예를 들어 0.01% 미만으로 존재한다. 조성물은 또한 등장성을 제공하기 위해 나트륨 염 (예를 들어, 염화나트륨)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 10±2mg/ml NaCl의 농도가 통상적이다.

[0259] 또한, 약학 조성물은 특히 이들이 동결 건조되어야 하는 경우, 또는 이들이 동결 건조된 재료로부터 재구성된 재료를 포함하는 경우, 예를 들어 약 15-30 mg/ml (예를 들어, 25 mg/ml)의 당 알코올(예를 들어, 만니톨) 또는 이당류(예를 들어, 수크로스 또는 트레할로스)를 포함할 수 있다. 동결 건조용 조성물의 pH는 동결 건조 전에 5 내지 8, 또는 5.5 내지 7, 또는 약 6.1로 조정될 수 있다.

[0260] 본 발명의 조성물은 또한 하나 이상의 면역 조절제를 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 하나 이상의 면역 조절제는 어쥬번트(adjuvant)를 포함한다.

[0261] ***항체의 생산***

[0262] 본 발명에 따른 항체는 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 스캐폴드 항체가 엘보우 영역(들)에서 제공되고 유전자 조작될 수 있다. 스캐폴드 항체를 수득하기 위해, 예를 들어, 하이브리도마 기술을 사용하여 단일클론 항체를 제조하는 일반적인 방법은 잘 알려져 있다(Kohler, G. and Milstein, C,. 1975; Kozbar et al. 1983). 특히, WO2004/076677에 기술된 대안적인 EBV 불멸화 방법이 사용될 수 있다.

[0263] 바람직한 방법은 WO 2004/076677에 기재되어 있다. 이 방법에서, 본 발명의 항체를 생산하는 B 세포는 EBV 및 폴리클로날 B 세포 활성화제로 형질전환 된다. 형질전환 단계 동안 세포 성장 및 분화의 추가 자극제가 임의로 첨가되어 효율을 추가로 향상시킬 수 있다. 이들 자극제는 IL-2 및 IL-15와 같은 사이토카인일 수 있다. 일 측면에서, 불멸화 효율을 추가로 개선시키기 위해 불멸화 단계 동안 IL-2가 첨가되지만, 그 사용이 필수적이지는 않다. 이들 방법을 사용하여 생산된 불멸화된 B 세포는 당업계에 공지된 방법 및 이로부터 분리된 항체를 사용하여 배양될 수 있다.

[0264] 다른 바람직한 방법은 WO 2010/046775에 기재되어 있다. 이 방법에서, 형질 세포는 제한된 수로, 또는 마이크로웰 배양 플레이트에서 단일 형질 세포로 배양된다. 혈장 세포 배양물로부터 항체를 분리할 수 있다. 또한, 혈장 세포 배양물로부터 RNA를 추출할 수 있고 당업계에 공지된 방법을 사용하여 PCR을 수행할 수 있다. 항체의 VH 및 VL 영역은 RT-PCR (역전사 효소 PCR)에 의해 증폭되고, 서열화되고 발현 벡터로 클로닝된 후 HEK293T 세포 또는 다른 숙주 세포로 형질주입될 수 있다. 발현 벡터에서의 핵산 클로닝, 숙주 세포의 형질주입, 형질주입된 숙주 세포의 배양 및 생산된 항체의 분리는 당업자에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

[0265] 본 발명의 항체의 단편은 펩신 또는 파파인과 같은 효소에 의한 소화 및/또는 화학적 환원에 의한 이황화 결합의 절단을 포함하는 방법에 의해 항체로부터 수득될 수 있다. 대안적으로, 항체의 단편은 중쇄 또는 경쇄 서열의 일부의 클로닝 및 발현에 의해 수득될 수 있다. 항체 "단편"은 Fab, Fab ' 및 F(ab')2 단편을 포함한다.

[0266] 예를 들어, 본 발명은 또한 다음을 포함하는 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제조 방법을 제공한다:

[0267] - 제1 폴리펩타이드 사슬 및 제2 폴리펩타이드 사슬을 암호화하는 상기 설명된 하나 이상의 핵산 분자(들), 예를 들어 상기 설명된 본 발명에 따른 벡터를 도입(incorporating)함으로써 (예를 들어 상기 설명된 것처럼) 진핵생물 숙주 세포를 형질전환하는 단계;

[0268] - 상기 핵산 분자가 발현되도록 적절한 조건 하에 숙주 세포를 배양하는 단계;

[0269] - 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬을 조합하여 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 형성을 유발(causing) 또는 허용(allowing)하는 단계; 및

[0270] - 선택적으로, 배양 배지로부터 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 정제하는 단계.

[0271] 분자 생물학의 표준 기술은 본 발명의 항체 또는 항체 단편을 암호화하는 DNA 서열을 제조하는데 사용될 수 있다. 바람직한 DNA 서열은 올리고 뉴클레오티드 합성 기술을 사용하여 완전히 또는 부분적으로 합성될 수 있다. 위치-지정 돌연변이 유발 및 중합효소 연쇄반응(PCR) 기술이 적절하게 사용될 수 있다.

[0272] 본 발명의 항체 분자 또는 이의 단편을 암호화하는 DNA 서열의 발현을 위해 임의의 적합한 숙주 세포/벡터 시스템이 사용될 수 있다. 박테리아, 예를 들어 대장균 및 다른 미생물 시스템은 부분적으로 Fab 및 F(ab')2 단편과 같은 항체 단편, 및 특히 Fv 단편 및 단일 사슬 항체 단편, 예를 들어 단일 사슬 Fvs 발현을 위해 사용될 수 있

다. 진핵 생물, 예를 들어 포유동물, 숙주 세포 발현 시스템은 완전한 항체 분자를 포함하여 더 큰 항체 분자의 생산에 사용될 수 있다. 적합한 포유동물 숙주 세포는 CHO, HEK293T, PER.C6, NS0, 골수종 또는 하이브리도마 세포를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0273] 예를 들어, 세포주는 2개의 벡터, 예를 들어 제1 폴리펩타이드 사슬, 예를 들어 중쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 제1 벡터, 및 제2 폴리펩타이드 사슬, 예를 들어 경쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 제2 벡터로 형질주입될 수 있다. 대안적으로, 단일 벡터가 사용될 수 있으며, 상기 벡터는 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬, 예를 들어 경쇄 및 중쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함한다.

[0274] 필요한 경우, 여과, 원심분리 및 다양한 크로마토그래피 방법, 예를 들어 HPLC 또는 친화성 크로마토그래피를 사용하여 항체를 추가로 정제할 수 있다. 약학적-등급의 항체를 생산하는 기술을 포함하여 항체, 예를 들어 단일클론 항체의 정제 기술은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0275] ***방법 및 용도***

[0276] 추가의 측면에서, 본 발명은 의약(medicine) 용도로 사용하기 위한 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 본 발명에 따른 핵산, 본 발명에 따른 벡터, 본 발명에 다른 세포 또는 본 발명에 따른 (약학) 조성물을 제공한다.

[0277] 따라서, 본 발명은 또한 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 본 발명에 따른 핵산, 본 발명에 따른 벡터, 본 발명에 따른 세포 또는 본 발명에 따른 (약학) 조성물을 개체(subject)에 투여하는 단계를 포함하는 개체의 질병 또는 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0278] 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 하나 이상의 특이성/특이성들은 예방 및/또는 치료될 질병 또는 질환에 따라 선택될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 말라리아의 예방 및/또는 치료를 위해, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 말라리아 항원에 대해 특이성, 예를 들어 말라리아 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 부위 (가변 도메인에 의해 형성됨) 및/또는 엘보우 영역 내 (추가) 기능성 도메인을 포함할 수 있다. 이의 실시예는 본 명세서에 설명된 돌연변이 LAIR1 단편이며, 특히 돌여변이 LAIR1 단편은 WO 2016/207402 A1에 기술되어 있으며, 예를 들어 서열번호: 13에 따른 아미노산 서열 또는 70% 이상, 바람직하게 75% 이상, 더욱 바람직하게 80% 이상, 더욱 더 바람직하게 85% 이상, 훨씬 더 바람직하게 90%, 특히 바람직하게 95% 및 가장 바람직하게 98% 이상의 서열 상동성을 갖는 이의 서열 변이체를 포함한다. 이러한 특이성 (예를 들어, (항원) 결합 부위)을 포함하는 항체는 혈액 단계 말라리아 기생충 (특히 플라스모디움 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*))에 대한 면역성을 제공하는데 특히 유용할 수 있다.

[0279] 본 발명에 따른 항체 / 항원 결합 단편; 본 발명에 따른 핵산 분자; 본 발명에 따른 벡터; 본 발명에 따른 세포; 또는 본 발명에 따른 조성물의 사용에 의해 치료 및/또는 예방되는 질병은 암, 감염성 질병, 및 자가면역 질환을 포함한다. 이에 의해, 암 및/또는 감염성 질병의 치료 및/또는 예방이 바람직하다.

[0280] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 / 항원 결합 단편; 본 발명에 따른 핵산 분자; 본 발명에 따른 벡터; 본 발명에 따른 세포; 또는 본 발명에 따른 조성물은 암 또는 종양 질환의 예방, 치료 및/또는 개선을 위해 (의약(medicament)의 제조를 위해) 사용될 수 있다. 일반적으로, "암"이라는 용어는 고형 종양, 특히 육종, 암종 및 림프종과 같은 악성 고형 종양, 및 백혈병과 같은 혈액 암을 포함한다. 암에는 암종, 육종, 림프종, 백혈병(keukemias), 생식 세포 종양 및 모세포종이 포함된다.

[0281] 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체 / 항원 결합 단편; 본 발명에 따른 핵산 분자; 본 발명에 따른 벡터; 본 발명에 따른 세포; 또는 본 발명에 따른 조성물은 감염성 질병의 예방, 치료 및/또는 개선을 위해 (의약의 제조를 위해) 사용될 수 있다. 감염성 질병에는 바이러스성, 레트로바이러스성, 세균성 및 원생동물성 감염성 질병이 포함된다.

[0282] 또한, 본 발명에 따른 항체 / 항원 결합 단편; 본 발명에 따른 핵산 분자; 본 발명에 따른 벡터; 본 발명에 따른 세포; 또는 본 발명에 따른 조성물은 자가면역 질환의 예방, 치료 및/또는 개선을 위해 (의약의 제조를 위해) 사용될 수 있다. 통상적으로, 자가면역 질환은 신체에 정상적으로 존재하는 물질 및 조직에 대한 신체의 비정상적인 면역 반응(자가 면역)으로부터 발생한다. 이것은 특정 기관으로 제한되거나 다른 장소의 특정 조직을 포함할 수 있다. 자가 면역 질환은 상응하는 유형의 과민증: I형 (즉, 자가 혈청에 의해 유도된 두드러기), II형, III형 또는 IV형으로 분류될 수 있다.

[0283] 또한, 본 발명에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편, 본 발명에 따른 핵산, 본 발명에 따른 벡터, 본 발명에

따른 세포 또는 본 발명에 따른 (약학) 조성물 본 발명은 또한 (인비트로(*in vitro*)) 진단에 유용할 수 있다. 진단 방법은 항체 또는 항체 단편을 샘플과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 이러한 샘플은 개체로부터 분리될 수 있으며, 예를 들어 비강, 부비강(sinus cavities), 침샘, 폐, 간, 췌장, 신장, 귀, 눈, 태반, 소화관, 심장, 난소, 뇌하수체, 부신, 갑상선, 뇌, 피부 또는 혈액, 바람직하게는 혈장 또는 혈청으로부터 채취한 분리된 조직 샘플이다. 진단 방법은 또한 특히 항체 또는 항체 단편을 샘플과 접촉시킨 후 항원 / 항체 복합체의 검출을 포함할 수 있다. 이러한 검출 단계는 통상적으로 벤치에서, 즉 인간 또는 동물 신체와의 접촉없이 수행된다. 검출 방법의 예는 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 ELISA (효소-결합 면역흡착 분석)를 포함한다.

[0284] 또한 진단을 위해, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 하나 이상의 특이성 / 특이성들은 기본적으로 질병의 예방 및/또는 치료를 위해 전술한 바와 같이, 예방 및/또는 치료될 질병 또는 질환에 따라 선택될 수 있는 것으로 이해된다.

[0285] 또한, 본 발명은 항원을 검출 또는 항원 결합을 정량하기 위한 분석법을 제공하며, 이는 하기를 포함한다:

[0286] - 다가(polyvalent) 항체에 항원의 결합을 허용하는 조건 하에 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 항원을 배양하는 단계; 및

[0287] -항원-항체 결합을 검출하는 단계.

[0288] 예를 들어, 이러한 분석은 전술된 진단의 맥락에서 유용할 수 있다.

발명의 효과

[0289] 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편은 추가 기능성 도메인이 엘보우 영역에 삽입되어, 추가적 결합 부위 (특이성)가 항체 또는 항원 결합 단편의 엘보우 영역에 삽입되는 다중 특이적 항체 포맷을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0290] 하기 첨부된 도면에 대한 간단한 설명이 제공될 것이다. 도면은 본 발명을 보다 상세하게 설명하기 위한 것이다. 그러나, 이들은 본 발명의 주제를 어떠한 방식으로도 제한하려는 의도는 아니다.

도 1 (A) 각각 단일 가변 도메인 VH 및 3개의 불변 도메인 CH1, CH2 및 CH3을 갖는 2개의 중쇄(회색), 및 각각 단일 가변 도메인 VL 및 단일 불변 도메인 CL을 갖는 2개의 경쇄(흰색)를 포함하는 고전적인 단일특이성 항체. 엘보우 영역은 화살표로 표시된다.

(B) (A)에 도시된 고전적 단일특이성 항체로부터 유도된 본 발명에 따른 항체의 바람직한 실시예 (인-엘보우-삽입(In-elbow-insert) Ig 분자; IEI Ig): 각각의 중쇄의 엘보우 영역에 하나의 단일 (추가) 기능성 도메인을 포함하지만 경쇄에는 엘보우 삽입을 포함하지 않는 항체; 각각의 경쇄의 엘보우 영역에 하나의 단일 (추가) 기능성 도메인을 포함하지만 중쇄에는 엘보우 삽입을 포함하지 않는 항체; 각각의 중쇄 및 각각의 경쇄의 엘보우 영역에 하나의 단일 (추가) 기능성 도메인을 포함하는 항체; 각각의 경쇄의 엘보우 영역에 2개의 (추가) 기능성 도메인을 포함하지만 경쇄에는 엘보우 삽입을 포함하지 않는 항체; 및 각각의 경쇄의 엘보우 영역에 2개의 (추가) 기능성 도메인을 포함하지만 중쇄에는 엘보우 삽입을 포함하지 않는 항체.

(C) 항체 단편 또는 이중 특이적 항체로부터 유도된 본 발명에 따른 항원 결합 단편 및 항체의 바람직한 예시 (인-엘보우-삽입 Ig 분자; IEI Ig): 각각의 중쇄의 엘보우 영역에 하나의 단일 (추가) 기능성 도메인을 포함하지만 경쇄에는 엘보우 삽입을 포함하지 않는 $F(ab)_2$ 단편; 각각의 경쇄의 엘보우 영역에 하나의 단일 (추가) 기능성 도메인을 포함하지만 중쇄에는 엘보우 삽입을 포함하지 않는 $F(ab)_2$ 단편; 각각의 중쇄의 엘보우 영역에 하나의 단일 (추가) 기능성 도메인을 포함하지만 경쇄에는 엘보우 삽입을 포함하지 않는 Fab 단편; 각각의 경쇄의 엘보우 영역에 하나의 단일 (추가) 기능성 도메인을 포함하지만 중쇄에는 엘보우 삽입을 포함하지 않는 Fab 단편; 하나의 단일 중쇄의 엘보우 영역에 하나의 단일 (추가) 기능서어 도메인을 포함하지만 경쇄 및 다른 중쇄에 엘보우 삽입을 포함하지 않는 크로스맙/놉-인-홀/오르소고날(CrossMab/Knobs-in-holes/orthogonal) Fab/Fab-암(arm) 교환 항체; 각각의 중쇄의 엘보우 영역에 하나의 단일 (추가) 기능성 도메인을 포함하지만 경쇄에는 엘보우 삽입을 포함하지 않는 scFv-(H)IgG; 각각의 중쇄의 엘보우 영역에 하나의 단일 (추가) 기능성 도메인을 포함하지만 경쇄에는 엘보우 삽입을 포함하지 않는 IgG(H)-scFv; 각각의 중쇄의 엘보우 영역에 하나의 단일 (추가) 기능성 도메인을 포함하지만 경쇄에는 엘보우 삽입을 포함하지 않는 scFv-(L)IgG; 각각의 중쇄의 엘보우 영역에 하나의 단일 (추가) 기능성 도메인을 포함하지만 경쇄에는 엘보우 삽입을 포함하지 않는 IgG(L)-scFv; 및 각각

의 중쇄의 엘보우 영역에 하나의 단일 (추가) 기능성 도메인을 포함하지만 경쇄에는 엘보우 삽입을 포함하지 않는 DVD-Ig.

도 2는 실시예 1에 대해 스캐폴드 항체(GCE536, C1)와 비교한 본 발명에 따른 7개의 항체 구조물(C2 내지 C8)의 스킴(scheme)을 보여준다.

도 3은 실시예 2에 대해 일련의 항원 또는 항-도메인 항체를 사용하여 수행된 ELISA 시험에서 결합값(OD) 및 상대적인 항체 농도의 비선형 회귀 분석에 의해 결정된 EC50 값을 보여준다. 구성(constructs)은 또한 IE에 대한 결합에 대해 테스트되었고 (분리물 9622) 1μg/ml의 농도에서 결합값(%)이 도시되어 있다.

도 4는 실시예 3에 대해 C4의 SPR 결합 곡선 및 GM-CSF 및 콜라겐에 대한 상이한 대조군을 보여준다. 스캐폴드로서 GCE536을 사용하는 C4 및 C5는 GM-CSF에 결합하지만, 이후 C4만이 콜라겐에 의해 결합된다. 비특이적 FI174 및 콜라겐-특이적 MGD^{UCA} 항체는 특이적 결합 신호를 나타내지 않는다.

도 5는 실시예 3에 대해 C4의 SPR 결합 곡선 및 GM-CSF 및 콜라겐에 대한 상이한 대조군을 보여준다. C4 및 GCE536은 GM-CSF에 결합하지만, 이후 C4만이 콜라겐에 의해 인식된다. 콜라겐-특이적 MGD^{UCA} 항체는 콜라겐에만 결합한다. 대조군 항체 TT107은 TT-특이적 단일 클론 항체이며, SPR 실험에서 어떠한 특이적 결합 신호도 나타내지 않는다.

도 6은 실시예 4에 대해 스캐폴드 항체(GCE536)와 비교하여 GM-CSF 또는 항-PD1 또는 항-SLAM 항체에 의한 C5, C5b, C6 및 C6b 구성(constructs)의 ELISA 결합 곡선을 보여준다. PD1-함유 C5 및 C5b 및 SLAM-함유 C6 및 C6b 구성은 각각 항-PD1 또는 항-SLAM 항체에 의해 인식된다. 모든 구성은 GCE536과 같이 GM-CSF에 결합한다. C5b 및 C6에 링커의 존재는 결합에 영향을 미치지 않는다.

도 7은 실시예 6에 대한 스캐폴드 C1b와 비교하여 C9 구성에 대한 스트렙-택틴 항체의 ELISA 결합 곡선을 보여준다. C9 성의 엘보우에 삽입된 트윈 스트렙-태그는 스트렙-택틴 항체에 의해 특이적으로 인식된다.

도 8은 실시예 7에 대해 스캐폴드 항체 (FI174)와 비교하여 4개의 추가 항체 구성(C9 내지 C12)의 스킴(scheme)을 보여준다.

도 9는 실시예 8에 대해 C9 및 C10의 SPR 결합 곡선 및 H1 및 TT에 대한 상이한 대조군을 보여준다. C9 및 C10은 H1 및 TT 모두에 이중 결합을 나타낸다. TT107은 TT-특이적 단일 클론 항체이다.

도 10은 실시예 8에 대해 C11 및 C12의 SPR 결합 곡선 및 H1 및 RSV F 단백질에 대한 상이한 대조군을 보여준다. C11 및 C12는 H1 및 RSV F 단백질 모두에 이중 결합을 나타낸다. MPE8은 RSV F 단백질-특이적 단일클론 항체이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0291] **실시예**

[0292] 이하에서, 본 발명의 다양한 실시예 및 측면을 나타내는 특정 예시들이 제시된다. 그러나, 본 발명은 여기에 설명된 특정 실시예에 의해 범위가 제한되지 않아야 한다. 하기 제조 및 실시예는 당업자가 본 발명을 보다 명확하게 이해하고 실시할 수 있도록 제공된다. 그러나, 본 발명은 본 발명의 단일 측면의 예시로서 의도된 예시된 실시예에 의해 그 범위가 제한되지 않으며, 기능적으로 동등한 방법은 본 발명의 범위 내에있다. 실제로, 본 명세서에 기술된 것들에 추가하여 본 발명의 다양한 변형은 상기 설명, 첨부 도면 및 하기 실시예로부터 당업자에게 쉽게 명백할 것이다. 이러한 모든 변형은 첨부된 청구 범위의 범위 내에 속한다.

[0293] **실시예 1: 다른 Ig-유사 기능성 도메인을 스캐폴드 항체의 엘보우 영역에 삽입하는 항체 변이체의 설계 및 구성 (construction).**

[0294] 항체 특이성에 대한 항체의 엘보우 영역에 삽입된 별개의 (추가) 기능성 도메인의 효과를 조사하기 위해, 7개의 상이한 구성("C2-C8"로 명칭됨)이 설계되었고, 이에 비돌연변이 LAIR1 (서열번호: 12), 돌연변이된 LAIR1 (서열번호: 13) 또는 다른 Ig-유사 도메인이 스캐폴드로 사용되는 항체의 엘보우 영역으로 삽입되었다. 구성 C2-C3은 구성 C1과 동일한 중쇄의 완전 불변 영역을 가진다 (VH: 서열번호: 5, VL: 서열번호: 6, 중쇄 불변 영역: 서열번호: 3, 경쇄 불변 영역: 서열번호: 7). 구성 C4-C6은 항체 GC536과 동일한 중쇄의 완전 불변 영역을 갖는다 (VH: 서열번호: 1, VL: 서열번호: 2, 중쇄 불변 영역: 서열번호: 3, 경쇄 카파 사슬 불변 영역: 서열번호: 4; Piccoli, L., et al. Neutralization and clearance of GM-CSF by autoantibodies in pulmonary alveolar

proteinosis. Nature communications 6, 7375 (2015)). 구성 C7-C8은 항체 C1b와 동일한 중쇄의 완전 불변 영역을 갖는다(VH: 서열번호: 8, VL: 서열번호: 9, 중쇄 불변 영역: 서열번호: 3, 경쇄 불변 영역: 서열번호: 4). 구성의 경쇄는 스캐폴드 항체와 비교하여 변형되지 않았다. 모든 구성은 최종적으로 단일클론 항체 (중쇄 및 경쇄)로 발현되었다.

[0295] 하기 구성이 생성되었으며 이들은 도 2에 개략적으로 표시되어 있다:

[0296] 1. "C1" (VH: 서열번호: 5, VL: 서열번호: 6, 중쇄 불변 영역: 서열번호: 3, 경쇄 람다 불변 영역: 서열번호: 7)은 대조군 목적을 위한 재조합 단일특이성 항체이다. C1은 (N-에서 C-말단의 이러한 순서로) 형성된다: 중쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("VH3-30"); 중쇄 가변 도메인의 D (다양성) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("D"); 중쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물 ("JH6"); 중쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 (IgG1 동형체); 및 분리 사슬: 경쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 및 경쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물; 경쇄 람다 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물.

[0297] 2. "C1b" (VH: 서열번호: 8, VL: 서열번호: 9, 중쇄 불변 영역: 서열번호: 3, 경쇄 카파 불변 영역: 서열번호: 4)은 대조군 목적을 위한 재조합 단일특이성 항체이다. C1은 (N-에서 C-말단의 이러한 순서로) 형성된다: 중쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("VH3-20"); 중쇄 가변 도메인의 D (다양성) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("D"); 중쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물 ("JH3"); 중쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 (IgG1 동형체); 및 분리 사슬: 경쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 및 경쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물; 경쇄 카파 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물.

[0298] 3. 구성 "C2"에서 돌연변이된 LAIR-1 단편 ("$LAIR1^{mut}$"; 서열번호: 13)은 재조합 단일특이성 항체 "C1"의 엘보우 영역에 삽입된다 (상기 참조). 돌연변이된 LAIR1 단편에서, LAIR1과 콜라겐의 결합은 폐지되었지만 돌연변이된 LAIR1 단편은 P. 팔시파룸(*P. falciparum*)에 감염된 적혈구에 강력하게 결합한다 (Tan, J., Pieper, K., Piccoli, L., et al. A LAIR1 insertion generates broadly reactive antibodies against malaria variant antigens. Nature 529, 105-109 (2016); WO 2016/207402 A1). 구성 "C2" (완전 중쇄: 서열번호: 53, 완전 경쇄: 서열번호: 54)는 (N-에서 C-말단의 이러한 순서로) 형성된다: C1의 중쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("VH3-30"); C1의 중쇄 가변 도메인의 D (다양성) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("D"); C1의 중쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물 ("JH6"); MGD21의 돌연변이된 LAIR-1 단편의 발현 산물("$LAIR1^{D21}$"); 중쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 (IgG1 동형체); 및 분리 사슬: C1의 경쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 및 C1의 경쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물; 경쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물.

[0299] 4. 구성 "C3"에서 비돌연변이된 LAIR-1 단편 ("$LAIR1^{gen}$"; 서열번호: 12)은 재조합 단일특이성 항체 "C1"의 엘보우 영역에 삽입된다 (상기 참조). 구성 "C3" (완전 중쇄: 서열번호: 55, 완전 경쇄: 서열번호: 54)는 (N-에서 C-말단의 이러한 순서로) 형성된다: C1의 중쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("VH3-30"); C1의 중쇄 가변 도메인의 D (다양성) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("D"); C1의 중쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물 ("JH6"); 비돌연변이된 LAIR-1 단편의 발현 산물("$LAIR1^{gen}$"); 중쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 (IgG1 동형체); 및 분리 사슬: C1의 경쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 및 C1의 경쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물; 경쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물.

[0300] 5. 구성 "C4"에서 비돌연변이된 LAIR-1 단편 ("$LAIR1^{gen}$"; 서열번호: 13)은 항체 GCE536의 엘보우 영역에 삽입된다. 구성 "C4" (완전 중쇄: 서열번호: 56, 완전 경쇄: 서열번호: 57)는 (N-에서 C-말단의 이러한 순서로) 형성된다: GCE536의 중쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("VH1-46"); GCE536의 중쇄 가변 도메인의 D (다양성) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("D"); GCE536의 중쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물 ("JH6"); 비돌연변이된 LAIR-1 단편의 발현 산물("$LAIR1^{gen}$"); 중쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 (IgG1 동형체); 및 분리 사슬: GCE536의 경쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 및 GCE536의 경쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물; 경쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물.

[0301] 6. 구성 "C5"에서 PD1 분자의 세포외 Ig-유사 도메인("PD1"; 서열번호: 14)은 항체 GCE536의 엘보우 영역에 삽입된다. 구성 "C5" (완전 중쇄: 서열번호: 58, 완전 경쇄: 서열번호: 57)는 (N-에서 C-말단의 이러한 순서로) 형성된다: GCE536의 중쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("VH1-46"); GCE536의 중쇄 가변 도메인의 D (다양성) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("D"); GCE536의 중쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물 ("JH6"); PD1 분자의 세포외 Ig-유사 도메인의 발현 산물("PD1"); 중쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 (IgG1 동형체); 및 분리 사슬: GCE536의 경쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 및 GCE536의 경쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물; 경쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물.

[0302] 7. 구성 "C5b"에서 플랭킹(flanking) 인트론 서열("15-mer JH-PD1"; 서열번호: 49 및 "15-mer PD1-CH1" 링커"; 서열번호: 50)을 갖는 PD1 분자의 세포외 Ig-유사 도메인("PD1"; 서열번호: 14)은 항체 GCE536의 엘보우 영역에 삽입된다. 구성 "C5" (완전 중쇄: 서열번호: 59, 완전 경쇄: 서열번호: 57)는 (N-에서 C-말단의 이러한 순서로) 형성된다: GCE536의 중쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("VH1-46"); GCE536의 중쇄 가변 도메인의 D (다양성) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("D"); GCE536의 중쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물 ("JH6"); 링커의 발현 산물 ("15-mer JH-PD1"); PD1 분자의 세포외 Ig-유사 도메인의 발현 산물("PD1"); 링커의 발현 산물 ("15-mer PD1-CH"); 중쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 (IgG1 동형체); 및 분리 사슬: GCE536의 경쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 및 GCE536의 경쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물; 경쇄 카파 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물.

[0303] 8. 구성 "C6"에서 SLAM 분자의 세포외 Ig-유사 도메인("SLAM"; 서열번호: 15)은 항체 GCE536의 엘보우 영역에 삽입된다. 구성 "C6" (완전 중쇄: 서열번호: 60, 완전 경쇄: 서열번호: 57)는 (N-에서 C-말단의 이러한 순서로) 형성된다: GCE536의 중쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("VH1-46"); GCE536의 중쇄 가변 도메인의 D (다양성) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("D"); GCE536의 중쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물 ("JH6"); SLAM 분자의 세포외 Ig-유사 도메인의 발현 산물("SLAM"); 중쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 (IgG1 동형체); 및 분리 사슬: GCE536의 경쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 및 GCE536의 경쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물; 경쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물.

[0304] 9. 구성 "C6b"에서 플랭킹(flanking) 인트론 서열("15-mer JH-SLAM"; 서열번호: 51 및 "15-mer SLAM-CH1" 링커"; 서열번호: 52)을 갖는 SLAM 분자의 세포외 Ig-유사 도메인("SLAM"; 서열번호: 15)은 항체 GCE536의 엘보우 영역에 삽입된다. 구성 "C6" (완전 중쇄: 서열번호: 61, 완전 경쇄: 서열번호: 57)는 (N-에서 C-말단의 이러한 순서로) 형성된다: GCE536의 중쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("VH1-46"); GCE536의 중쇄 가변 도메인의 D (다양성) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("D"); GCE536의 중쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물 ("JH6"); 링커의 발현 산물 ("15-mer JH-SLAM"); SLAM 분자의 세포외 Ig-유사 도메인의 발현 산물("SLAM"); 링커의 발현 산물 ("15-mer SLAM-CH"); 중쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 (IgG1 동형체); 및 분리 사슬: GCE536의 경쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 및 GCE536의 경쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물; 경쇄 카파 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물.

[0305] 10. 구성 "C7"에서 PD1 분자의 세포외 Ig-유사 도메인("PD1"; 서열번호: 14)은 재조합 단일특이성 항체 "C1b"의 엘보우 영역에 삽입된다 (상기 참조). 구성 "C7" (완전 중쇄: 서열번호: 62, 완전 경쇄: 서열번호: 63)은 (N-에서 C-말단의 이러한 순서로) 형성된다: 중쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("VH3-20"); 중쇄 가변 도메인의 D (다양성) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("D"); 중쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물 ("JH3"); PD1 분자의 세포외 Ig-유사 도메인의 발현 산물("PD1"); 중쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 (IgG1 동형체); 및 분리 사슬: 경쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 및 경쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물; 경쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물.

[0306] 11. 구성 "C8"에서 SLAM 분자의 세포외 Ig-유사 도메인("SLAM"; 서열번호: 15)은 재조합 단일특이성 항체 "C1b"의 엘보우 영역에 삽입된다 (상기 참조). 구성 "C8" (완전 중쇄: 서열번호: 64, 완전 경쇄: 서열번호: 63)은 (N-에서 C-말단의 이러한 순서로) 형성된다: 중쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("VH3-20"); 중쇄 가변 도메인의 D (다양성) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("D"); 중쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물 ("JH3"); SLAM 분자의 세포외 Ig-유사 도메인의 발현 산물("SLAM"); 중쇄 불변

영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 (IgG1 동형체); 및 분리 사슬: 경쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 및 경쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물; 경쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물.

[0307] **실시예 2: Ig-유사 도메인은 항체의 엘보우 영역에 삽입되어 기능성 항체를 생산할 수 있다**

[0308] 실시예 1에 기재된 8개의 항체 구성은 일시적 형질주입에 의해 재조합적으로 생산되었다. 이를 위해, 항체 중쇄 및 경쇄를 인간 IgG1, Igκ 및 Igλ 발현 벡터로 클로닝하고 폴리에틸렌이민(PEI을 사용하여 Expi293F 세포(ThermoFisher Scientific)로 일시적 형질주입을 통해 발현시켰다. 세포주는 마이코플라즈마 오염에 대해 통상적으로 테스트되었다.

[0309] 다음으로, 항체 구성 C1 - C8 및 대조 항체 GCE536 (실시예 1 참조)을 9215 IE (감염된 적혈구)의 염색에 대해 테스트하였고, 1 μg/ml 항체 농도에서 결합값(%)은 시그모이드(sigmoidal) 곡선 모델에 맞는 결합 곡선의 보간(interpolation)을 통해 계산하였다 (Graphpad Prism 6). 또한, 재조합 인간 콜라겐, 항-인간 LAIR1 항체, 재조합 인간 GM-CSF, 항-PD1 및 항-SLAM 항체에 대한 결합을 ELISA로 테스트하였다. 즉, 표준으로 인증된 표준 물질(Certified Reference Material) 470 (ERMs-DA470, Sigma-Aldrich)을 사용하여 염소 항-인간 IgG (SouthernBiotech, 2040-01)로 코팅된 96-웰 MaxiSorp 플레이트(Nunc)를 사용하여 총 IgG를 정량화 하였다. 항체 구성의 특이적 결합을 테스트하기 위해, ELISA 플레이트를 I형 재조합 인간 콜라겐 (Millipore, CC050) 2 μg ml^{-1}, 항-인간 LAIR1 항체 2 μg ml^{-1} (클론 DX26, BD Biosciences 550810), 재조합 인간 GM-CSF (Gentaur) 1μg ml^{-1}, 항-PD1 또는 항-SLAM 항체 2μg ml^{-1} (R & D Systems, AF1086 및 AF164)로 코팅하였다. 플레이트를 1% 소혈청 알부민(BSA)으로 차단하고 적정된 항체로 배양하고, 이후 AP-접합된 염소 항-인간 IgG, Fcγ 단편 특이적 (Jackson Immuno Research, 109-056-098)로 배양하였다. 이어서, 플레이트를 세척하고, 기질(p-NPP, Sigma)을 첨가하고 플레이트를 405 nm에서 판독하였다.

[0310] 상이한 결합 연구의 결과가 도 3에 개시되어 있다. LAIR1 염색된 IE를 보유하는 항체 구성은 항-LAIR1 항체에 의해 인식되었다. 항-GM-CSF 항체의 엘보우 영역에 LAIR1, PD1 또는 SLAM Ig-유사 도메인의 삽입은 GM-CSF (C4-C6 구성)에 대한 결합에 영향을 미치지 않았으며, 이는 이 부위가 원래 항체 특이성에 영향을 주지 않고 다른 도메인의 삽입을 허용함을 가리킨다. 대조적으로, CDR3에 LAIR1의 삽입은 GM-CSF에 대한 결합을 폐지하였다 (데이터는 나타내지 않음). 따라서, 엘보우 영역은 원래의 항체 특이성에 영향을 미치지 않으면서 상이한 도메인의 삽입을 허용한다.

[0311] **실시예 3: 엘보우에 Ig-유사 도메인을 포함하는 구성은 2개의 다른 항원에 대해 동시에 결합할 수 있음**

[0312] 엘보우 영역에서 결합 부위를 보유하는 이중 특이적 구성이 두 특이성에 동시에 결합할 수 있는지를 시험하기 위해, 동시 결합을 표면 플라스몬 공명 (SPR)을 통해 조사하였다. 이를 위해, GM-CSF에 특이적인 V(D)J 영역을 갖고 엘보우에 돌연변이되지 않은 LAIR1 (콜라겐 결합 부위)을 보유하는 이중 특이적 구성 C4를 표면 플라즈몬 공명(SPR)을 통해 GM-CSF 및 콜라겐에 대한 동시 결합에 대해 테스트하였다.

[0313] 하나의 실험에서, GM-CSF를 센서 칩의 표면에 고정시키고 구성을 주입한 후 콜라겐을 주입하였다. 항체 C5 및 GCE536 (상기 참조), 항체 MGD^{UCA} (돌연변이되지 않은 LAIR1을 함유하므로 콜라겐에 결합할 수 있음); Tan, J., Pieper, K., Piccoli, L., et al. A LAIR1 insertion generates broadly reactive antibodies against malaria variant antigens. Nature 529, 105-109 (2016); VH: 서열번호: 71, VL: 서열번호: 72, 중쇄 불변 영역: 서열번호: 3, 경쇄 불변 영역: 서열번호: 4) 및 항체 FI174 (인플루엔자 H1 헤마글루티닌에 특이적; Pappas, L., et al. Rapid development of broadly influenza neutralizing antibodies through redundant mutations. Nature 516, 418-422 (2014); (VH: 서열번호: 10, VL: 서열번호: 11, 중쇄 불변 영역: 서열번호: 3, 경쇄 불변 영역: 서열번호: 4)가 대조군으로 사용되었다. 즉, GM-CSF (200 nM)를 pH 4.5의 10 mM 아세테이트 완충액에서 안정화시키고, 아민 커플링을 통해 에틸(디메틸아미노프로필) 카보디이미드/N-히드록시숙신이미드 (EDC/NHS) 사전 활성화된 프로트온센서칩(pre-activatedProteOnsensor chip) (Bio-Rad)에 고정시켰다; 미반응기는 1M 에탄올아민 HCl의 주입에 의해 차단되었다. HEPES 완충 식염수 (HBS) (10mMHEPES, pH7.4, 150mM NaCl, 3mM EDTA, 0.005% 계면활성제 Tween-20)가 러닝 버퍼로 사용되었다. 모든 주입은 100 ㎕/분의 유량으로 이루어졌다. 단일클론 항체를 HBS에서 10nM로 희석하고 GM-CSF-코팅된 칩에 240초 동안 주사한 후, 120초 동안 콜라겐(50 nM)을 주사하였다. 칩의 한 채널에 HBS를 주입하고 분석을 위한 기준으로 사용했다. GM-CSF 및 콜라겐에 대한 단일클론 항체의 각각의 결합 상호 작용은 ProteONXPR36 기기 (Bio-Rad)를 사용하여 평가되었고, 데

이터는 프로테온 매니저(ProteOn Manager) 소프트웨어로 처리되었다.

[0314] 결과는 도 4에 도시되어 있다. 스캐폴드로서 GCE536을 사용하는 구성 C4 및 C5 (실시예 1 참조) 모두는 GM-CSF에 결합한다. C4 및 C5 중에서, C4만이(엘보우 영역에서 LAIR1을 운반하는 반면 C5는 엘보우 영역에서 PD1의 Ig-유사 도메인을 운반함) 콜라겐에 의해 결합된다. 단일특이적 항-GM-CSF 항체 GCE536은 GM-CSF에만 결합하지만 콜라겐에는 결합하지 않는다. 항-H1 항체 FI174 및 콜라겐-특이적 MGD^{UCA} 항체는 어떠한 특이적 결합 신호도 나타내지 않는다. 요약하면, 이들 데이터는 이중 특이적 구성 C4가 GM-CSF에 결합한 다음 콜라겐이 C4의 LAIR1 도메인에 결합됨을 보여준다.

[0315] 두 번째 실험에서, 단백질 A를 사용하여 구성을 포획한 후 분석물의 공동-주입(GM-CSF 이후 콜라겐)을 수행하였다. 본 실험에서 항체 GCE536 및 MGD^{UCA} (모두 실시예 1 및 2에 설명됨) 및 항체 TT107 (파상풍 독소(tetanus toxoid) (TT)에 특이적; VH: 서열번호: 73, VL: 서열번호: 74, 중쇄 불변 영역: 서열번호: 3, 경쇄 불변 영역: 서열번호: 4)가 대조군으로 사용되었다. 즉, 단백질 A (25 μg/ml)를 pH 4.5의 10 mM 아세테이트 완충액에서 안정화시키고, 아민 커플링을 통해 에틸(디메틸아미노프로필) 카보디이미드/N-히드록시숙신이미드 (EDC/NHS) 사전 활성화된 프로트온센서칩(pre-activatedProteOnsensor chip) (Bio-Rad)에 고정시켰다; 미반응기는 1M 에탄올아민 HCl의 주입에 의해 차단되었다. HEPES 완충 식염수 (HBS) (10mMHEPES, pH7.4, 150mM NaCl, 3mM EDTA, 0.005% 계면활성제 Tween-20)가 러닝 버퍼로 사용되었다. 모든 주입은 100 ㎕/분의 유량으로 이루어졌다. 단일클론 항체를 HBS에서 10nM로 희석하고 포획하기 위해 단백질 A-코팅된 칩에 240초 동안 주사한 후, GM-CSF 콜라겐 (50 nM) 직후 콜라겐 (50 nM)을 총 110초 동안 공동-주사하였다. 칩의 한 채널에 HBS를 주입하고 분석을 위한 기준으로 사용했다. GM-CSF 및 콜라겐에 대한 단일클론 항체의 각각의 결합 상호 작용은 ProteONXPR36 기기 (Bio-Rad)를 사용하여 평가되었고, 데이터는 프로테온 매니저(ProteOn Manager) 소프트웨어로 처리되었다.

[0316] 결과는 도 5에 나타내었다. 구성 C4 및 GCE536은 GM-CSF에 결합한다. 그러나 C4만 이후 콜라겐에 의해 인식된다. 콜라겐-특이적 MGD^{UCA} 항체는 콜라겐에만 결합한다. 대조군 항체 TT107은 TT (파상풍 톡소이드)-특이적 단일클론 항체이며, 본 SPR 실험에서 어떠한 특이적 결합 신호도 나타내지 않았다. 요약하면, 이들 결과는 엘보우 영역에 Ig-유사 도메인과 같은 (추가) 기능성 도메인을 포함하는 구성이 (i) 엘보우 결합 부위의 결합 파트너 및 (ii) 스캐폴드 항체의 가변 도메인에 의해 인식되는 항체에 동시에 결합할 수 있음을 보여준다.

[0317] **실시예 4: Ig-유사 도메인은 항체의 엘보우 영역에 플랭킹(flanking) 링커와 함께 삽입되어 기능성 항체를 생성할 수 있음**

[0318] 항체 구성 C5b 및 C6b는 각각 C5 및 C6 구성에서 엘보우에 삽입된 동일한 도메인 (PD1 또는 SLAM)을 포함하며, JH와 도메인 사이 및 도메인과 CH1 사이에 2개의 추가 15-mer 아미노산 링커가 삽입된다. ELISA에 의해 재조합 인간 GM-CSF, 항-PD1 및 항-SLAM 항체에 대한 결합에 대해 상기 구성들을 테스트하였다. 간단히, 표준으로 인증된 표준 물질(Certified Reference Material) 470 (ERMs-DA470, Sigma-Aldrich)을 사용하여 염소 항-인간 IgG (SouthernBiotech, 2040-01)로 코팅된 96-웰 맥시소프(MaxiSorp) 플레이트(Nunc)를 사용하여 총 IgG를 정량화하였다. 항체 구성의 특이적 결합을 시험하기 위해, ELISA 플레이트를 재조합 인간 GM-CSF (Gentaur) 1 $\mu g\ ml^{-1}$, 항-PD1 2 $\mu g\ ml^{-1}$ 또는 항-SLAM 항체(R & D Systems, AF1086 및 AF164)로 코팅하였다). 플레이트를 1% 소혈청 알부민 (BSA)으로 차단하고 적정된 항체 이후, AP-접합된 염소 항-간 IgG, Fcγ 단편 특이적 (Jackson Immuno Research, 109-056-098)과 배양하였다. 이후, 플레이트를 세척하고, 기질(p-NPP, Sigma)을 첨가하고 플레이트를 405 nm에서 판독하였다.

[0319] 상이한 결합 연구의 결과가 도 6에 개시되어 있다. 항-GM-CSF 항체의 엘보우 영역에 플랭킹(flanking) 링커와 함께 PD1 또는 SLAM Ig-유사 도메인의 삽입은 GM-CSF에 대한 결합에 영향을 미치지 않았으며, 이는 이 부위가 원래 항체 특이성에 영향을 미치지 않으면서 플랭킹 링커와 함께 상이한 도메인의 삽입에도 허용함을 나타낸다. 또한, 링커의 존재는 C5 및 C5b가 항-PD1 항체에 의해 동일하게 인식되었기 때문에 Ig-유사 도메인을 변경시키지 않았다. 항-SLAM 항체에 의해 인식된 C6 및 C6b에 대해서도 유사한 결과가 얻어졌다. 종합하면, 이러한 발견은 도메인이 주 항체 스캐폴드로부터 그러한 도메인을 이격시키는 추가적인 링커와 함께 엘보우에 삽입될 수 있음을 시사한다. 이론에 구애받지 않고, 링커는 삽입의 유연성을 향상시킬 수 있다고 추측된다.

[0320] **실시예 5: 엘보우 영역에 삽입된 분자 태그를 포함하는 항체의 설계**

[0321] 항체 검출을 위해 항체의 엘보우 영역에 삽입된 태그의 사용 가능성을 조사하기 위해, 하나의 구성("C9"로 명명됨)이 설계되었으며, 이는 트윈 스트렙-태그가 스캐폴드 항체 C1b의 중쇄의 엘보우 영역에 삽입되었다 (실시예

1 참조). 구조의 경쇄는 스캐폴드 항체와 비교하여 변형되지 않았다. 상기 구성은 최종적으로 단일클론 항체(중쇄 및 경쇄)로 발현되었다.

[0322] 구성 "C9"은 도 2에 개략적으로 나타내었다. 구성 "C9"에서 트윈 스트렙-태그 ("2XST"; 서열번호: 20)은 재조합 단일 특이적 항체 "C1b"의 엘보우 영역에 삽입되었다 (상기 참조). 구성 "C9" (완전 중쇄: 서열번호: 65, 완전 경쇄: 서열번호: 63)은 (N-에서 C-말단의 이러한 순서로) 형성된다: 중쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("VH3-20"); 중쇄 가변 도메인의 D (다양성) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("D"); 중쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물 ("JH3"); 트윈 스트렙-태그의 발현 산물 ("2XST"); 중쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 (IgG1 동형체); 및 분리 사슬: 경쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 및 경쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트의 발현 산물; 경쇄 카파 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물.

[0323] **실시예 6: 분자 태그는 항체의 엘보우 영역에 삽입되어 기능성 항체를 생산할 수 있음**

[0324] 실시예 5에 기재된 항체 구성 "C9"는 일시적 형질주입에 의해 재조합적으로 생성되었다. 이를 위해, 항체 중쇄 및 경쇄를 인간 IgG1 및 Igκ 발현 벡터에 클로닝하고 폴리에틸렌이민(PEI)을 사용하여 Expi293F 세포(ThermoFisher Scientific)의 일시적 형질주입을 통해 발현시켰다. 세포주는 마이코플라즈마 오염에 대해 통상적으로 테스트되었다.

[0325] 다음으로, 항체 구성 C9 및 대조군 항체 C1b (실시예 1 참조)는 스트렙-태그-특이적 스트렙-택틴 분자에 의한 인식에 대해 ELISA를 통해 테스트되었다. 간단히, 표준으로 인증된 표준 물질 470 (ERMs-DA470, Sigma-Aldrich)을 사용하여 염소 항-인간 IgG (SouthernBiotech, 2040-01)로 코팅된 96-웰 맥시소프(MaxiSorp) 플레이트 (Nunc)를 사용하여 총 IgG를 정량화 하였다. 항체 구성의 특이적 인식을 테스트하기 위해, ELISA 플레이트를 항-인간 IgG 항체 (SouthernBiotech) 10 $\mu g\ ml^{-1}$로 코팅하고, 플레이트를 1% 소 혈청 알부민 (BSA)으로 차단하고 적정된 항체, 이후 AP-접합된 스트렙-택틴과 함께 배양하였다 (Iba Lifesciences). 이후, 플레이트를 세척하고, 기질(p-NPP, Sigma)을 첨가하고 플레이트를 405 nm에서 판독하였다.

[0326] 결과는 도 7에 도시되어 있다. 스트렙-태그를 보유하는 항체 구성 "C9"는 스트렙-태그-특이적-스트랩-택틴에 의해 효율적이고 특이적으로 인식되는 반면, 스트렙-태그를 보유하지 않는 대조군 "C1b" 항체는 인식되지 않았다. 이러한 결과는 엘보우가 항체의 인식 및 추적을 허용하는 분자 태그의 삽입을 허용함을 시사한다.

[0327] **실시예 7: 엘보우 영역에 삽입된 단일-쇄-항체 가변 도메인 (VHH) 또는 단일-쇄 가변 단편 (ScFv)을 포함하는 항체의 설계**

[0328] 엘보우 영역으로의 Ig-유사 도메인 이외의 (추가) 기능성 도메인의 삽입이 기능성 다중 특이적 항체를 생성하는지를 조사하기 위해, 4개의 새로운 구성이 설계되었다 (C9 - C12). 4가지 새로운 구성 C9 - C12에서, 호흡기 합포체 바이러스(RSV)의 파상풍 톡소이드(TT) 또는 융합 (F) 단백질에 특이적인 단일-사슬-항체 가변 도메인 (VHH) 또는 단일-사슬 가변 단편 (ScFv)을 각각 인플루엔자 H1 헤마글루티닌에 특이적인 항체 (FI174; Pappas, L., *et al.* Rapid development of broadly influenza neutralizing antibodies through redundant mutations. *Nature* 516, 418-422 (2014); VH: 서열번호: 10, VL: 서열번호: 11, 중쇄 불변 영역: 서열번호: 3, 경쇄 카파 사슬 불변 영역: 서열번호: 12/서열번호: 4)의 엘보우 영역에 삽입하였다. 상기 구성의 경쇄는 스캐폴드 항체 FI174와 비교하여 변형되지 않았다. 모든 구성은 최종적으로 단일클론 항체(중쇄 및 경쇄)로 발현되었다.

[0329] 하기 변이체들이 생성되었고, 이들은 도 8에 개략적으로 표시된다.

[0330] 1. 구성 "C10"에서 항-TT VHH ("T3-VHH"; Rossotti, M.A., et al. Increasing the potency of neutralizing single-domain antibodies by functionalization with a CD11b/CD18 binding domain. mAbs 7, 820-828 (2015); 서열번호: 16)는 FI174의 엘보우 영역에 삽입되었다. 구성 "C10" (완전 중쇄: 서열번호: 66, 완전 경쇄: 서열번호: 67)은 (N-에서 C-말단으로 이러한 순서로) 형성된다: FI174의 중쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("VH"); FI174의 중쇄 가변 도메인의 D (다양성) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("D"); FI174의 중쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물 ("JH"); 항-TT VHH의 발현 산물("T3-VHH"; Rossotti, M.A., et al. Increasing the potency of neutralizing single-domain antibodies by functionalization with a CD11b/CD18 binding domain. mAbs 7, 820-828 (2015)); 중쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 (IgG1 동형체); 및 분리 사슬: FI174의 경쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 및 FI174의 경쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트의 발현 산물; 경쇄 불변 영역의 C

(불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물.

[0331] 2. 구성 "C11"에서 항-TT ScFv ("TT39.7-ScFv"; 서열번호: 17)는 FI174의 엘보우 영역에 삽입되었다. 구성 "C11" (완전 중쇄: 서열번호: 68, 완전 경쇄: 서열번호: 67)은 (N-에서 C-말단으로 이러한 순서로) 형성된다: FI174의 중쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("VH"); FI174의 중쇄 가변 도메인의 D (다양성) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("D"); FI174의 중쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물 ("JH"); 항-TT ScFv 의 발현 산물("TT39.7-ScFv"); 중쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 (IgG1 동형체); 및 분리 사슬: FI174의 경쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 및 FI174의 경쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트의 발현 산물; 경쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물.

[0332] 3. 구성 "C12"에서 항-RSV F 단백질 VHH ("F4-VHH"; Rossey, I., et al. Potent single-domain antibodies that arrest respiratory syncytial virus fusion protein in its prefusion state. Nature communications 8, 14158 (2017); 서열번호: 18)는 FI174의 엘보우 영역에 삽입되었다. 구성 "C12" (완전 중쇄: 서열번호: 69, 완전 경쇄: 서열번호: 67)은 (N-에서 C-말단으로 이러한 순서로) 형성된다: FI174의 중쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("VH"); FI174의 중쇄 가변 도메인의 D (다양성) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("D"); FI174의 중쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물 ("JH"); 항-RSV F 단백질 VHH의 발현 산물("F4-VHH"; Rossey, I., et al. Potent single-domain antibodies that arrest respiratory syncytial virus fusion protein in its prefusion state. Nature communications 8, 14158 (2017)); 중쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 (IgG1 동형체); 및 분리 사슬: FI174의 경쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 및 FI174의 경쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트의 발현 산물; 경쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물.

[0333] 4. 구성 "C13"에서 항-RSV F 단백질 ScFv ("MPE8-ScFv"; Corti, D., et al. Cross-neutralization of four paramyxoviruses by a human monoclonal antibody. Nature 501, 439-443 (2013); 서열번호: 19)는 FI174의 엘보우 영역에 삽입되었다. 구성 "C13" (완전 중쇄: 서열번호: 70, 완전 경쇄: 서열번호: 67)은 (N-에서 C-말단으로 이러한 순서로) 형성된다: FI174의 중쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("VH"); FI174의 중쇄 가변 도메인의 D (다양성) 유전자 세그먼트의 발현 산물 ("D"); FI174의 중쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트 요소의 발현 산물 ("JH"); 항-RSV F 단백질 ScFv의 발현 산물("MPE8-ScFv"; Corti, D., et al. Cross-neutralization of four paramyxoviruses by a human monoclonal antibody. Nature 501, 439-443 (2013)); 중쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 (IgG1 동형체); 및 분리 사슬: FI174의 경쇄 가변 도메인의 V (가변) 유전자 세그먼트의 발현 산물 및 FI174의 경쇄 가변 도메인의 J (결합) 유전자 세그먼트의 발현 산물; 경쇄 불변 영역의 C (불변) 유전자 세그먼트의 발현 산물.

[0334] **실시예 8: VHH 및 ScFv는 엘보우 영역에 삽입되어 기능성 이중 특이적 항체를 생산할 수 있음**

[0335] 실시예 4에 기재된 4개의 새로운 항체 구성은 일시적 형질주입을 통해 재조합적으로 생성되었다. 이를 위해, 항체 중쇄 및 경쇄를 인간 IgG1, Igκ 및 Igλ 발현 벡터로 클로닝하고 폴리에틸렌이민(PEI)을 사용하여 Expi293F 세포 (ThermoFisher Scientific)의 일시적 형질주입을 통해 발현시켰다. 상기 구성은 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 통해 (i) H1 및 (ii) TT 또는 RSV F 단백질에 대한 이중 결합에 대해 테스트되었다.

[0336] 첫 번째 실험에서, 구성 C10 및 C11 (FI174의 엘보우 영역에서 TT-특이적 VHH 또는 scFv와 함께)을 분석하였다. 이를 위해, 단백질 A를 사용하여 구성을 포획한 후 분석물을 공동-주입하였다 (첫 번째 분석물로서 H1,이후 TT). 대조군으로서 TT-특이적 항체 TT107 및 H1-특이적 항체 FI174가 사용되었다. 간단히, 단백질 A (25 μg/ml)를 pH 4.5의 10mM 아세테이트 완충액에서 안정화시키고, 아민 커플링을 통해 에틸(디메틸아미노프로필) 카보디이미드/N-하이드록시숙신이미드 (EDC / NHS) 사전 활성화된 프로토온센서 칩 (Bio-Rad)에 고정시켰다; 미반응기는 1M 에탄올아민 HCl의 주입에 의해 차단되었다. HEPES 완충 식염수 (HBS) (10mMHEPES, pH7.4, 150mM NaCl, 3mM EDTA, 0.005 % 계면 활성제 Tween-20)를 러닝 버퍼로서 사용하였다. 모든 주입은 100㎕/분의 유량으로 이루어졌다. 단일클론 항체를 HBS에서 10 nM로 희석하고 포획을 위해 단백질 A-코팅된 칩에 240초 동안 주입한 다음, H1 캘리포니아 헤마글루티닌 (50 nM) 이후 파상풍 톡소이드(50 nM)로 총 110초 동안 공동-주사하였다. 칩의 한 채널에 HBS를 주입하고 분석을 위한 기준으로 사용했다. H1 및 TT에 대한 단일클론 항체의 각각의 결합 상호 작용을 ProteONXPR36 기기 (Bio-Rad)를 사용하여 평가하고 데이터를 포로테온 매니저(ProteOn Manager) 소프트웨어로 처리하였다. 결과는 도 9에 나타내었다. 대조 항체 FI174 및 TT107은 각각 H1 또는 TT만을 인식하는 반면, 구성 C10 및 C11 (TT-특이적 도메인 (VHH 또는 ScFv)을 보유(carrying))은 H1 및 TT 모두에 결합하였

다.

[0337] 두 번째 실험에서, 구성 C12 및 C13 (FI174의 엘보우 영역에서 RSV F-단백질-특이적 VHH 또는 scFv와 함께)을 분석하였다. 이를 위해, 단백질 A를 사용하여 구성을 포획한 후 분석물을 공동-주입하였다 (첫 번째 분석물로서 H1, 이후 RSV F 단백질). 대조군으로서 RSV F 단백질-특이적 항체MPE8 및 H1-특이적 항체 FI174가 사용되었다. 간단히, 단백질 A (25 μg/ml)를 pH 4.5의 10mM 아세테이트 완충액에서 안정화시키고, 아민 커플링을 통해 에틸 (디메틸아미노프로필) 카보디이미드/N-하이드록시숙신이미드 (EDC / NHS) 사전 활성화된 프로토온센서 칩 (Bio-Rad)에 고정시켰다; 미반응기는 1M 에탄올아민 HCl의 주입에 의해 차단되었다. HEPES 완충 식염수 (HBS) (10mMHEPES, pH7.4, 150mM NaCl, 3mM EDTA, 0.005 % 계면 활성제 Tween-20)를 러닝 버퍼로서 사용하였다. 모든 주입은 100㎕/분의 유량으로 이루어졌다. 단일클론 항체를 HBS에서 10 nM로 희석하고 포획를 위해 단백질 A-코팅된 칩에 240초 동안 주입한 다음, H1 캘리포니아 헤마글루티닌 (50 nM) 이후 RSV F 단백질 (50 nM)로 총 110초 동안 공동-주사하였다. 칩의 한 채널에 HBS를 주입하고 분석을 위한 기준으로 사용했다. H1 및 RSV F 단백질에 대한 단일클론 항체의 각각의 결합 상호 작용을 ProteONXPR36 기기 (Bio-Rad)를 사용하여 평가하고 데이터를 포로테온 매니저(ProteOn Manager) 소프트웨어로 처리하였다. 결과는 도 10에 나타내었다. 대조 항체 FI174 및 MPE8은 각각 H1 또는 RSV F 단백질만을 인식하는 반면, 구성 C12 및 C13 (RSV F 단백질-특이적 도메인 (VHH 또는 ScFv)을 보유)은 H1 및 RSV F 단백질 모두에 결합하였다.

[0338] 요약하면, 상기 데이터는 FI174의 엘보우 영역으로의 VHH 또는 ScFv 도메인의 삽입이 H1 헤마글루틴에 대한 결합에 영향을 미치지 않음을 나타내며, 이는 이러한 부위가 Ig-유사 도메인에 대해 이미 상기에 나타낸 바와 같이 원래 항체 특이성에 영향을 미치지 않으면서 상이한 도메인의 삽입을 허용함을 나타낸다. 항체 스캐폴드의 VDJ 영역 및 엘보우에 삽입된 VHH 또는 ScFv 도메인에 의한 2개의 상이한 특이적 항원의 이중 동시 인식은 엘보우에 상이한 유형의 삽입물을 보유하는(carrying) 기능성 및 이중 특이적 항체를 생성할 수 있음을 나타낸다.

[0339] **서열 및 서열번호의 표 (서열목록):**

표 1

[0340]

서열번호	서열	비고(Remarks)
서열번호: 1	QLQLVQSGTEVKKPGASVKVSCKSSGYVFTSYYLVWVRQAPGQGLEWMATISPGDVNTSYEQRFQGRVTVTTDASTNTVDMELRSLRSEDTAVYYCARGPRSKPPYLYFALDVWGQGTAVTVSS	GCE536 VH aa
서열번호: 2	EIVLTQSPGTLSLSPGETAILSCRASQSVSSSLLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRATGIRGRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFVLYYCQHYGSRVTFGQGTKLEIK	GCE536 VL aa
서열번호: 3	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	인간 HC IgG1 불변 영역 aa
서열번호: 4	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	인간 LC 카파 불변 영역 aa
서열번호: 5	QVQLAQYGGGAVQPGGSLRLSCVVSGFRFSLYGIHWVRQAPGKGLEWLSLIENHGRKIYYAESVKGRITVSRDNFKNVAYLEMYRLSTEDTAIYYCARNDGLGRYTDAGGTHRTAYLDYWGRGTLVTVSS	C1 VH aa
서열번호: 6	SYEVTQPPSVSVSPGQAARITCSGDELPRTDISWYQQTSGQAPVLVIYEGTKRPSGIPERFSGSVSGAMATLMISEAQLEDEGDYYCFSIDTSGNHGGAFGTGTKLTVL	C1 VL aa
서열번호: 7	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	인간 LC 람다 불변 영역 aa
서열번호: 8	DVQLVESGGGVVRPGVSLRLSCVASGFSFKNYDMAWVRQVPGKGLEWVCGINWNGSLRGYADSVKGRFLISRDHAKDSLYLQMSRLRAEDTALYYCARDPGYNTGRDHPYDLWGQGTMVTVSS	C1b VH aa
서열번호: 9	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLGSGVPSRFSGSGSGTQFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNNYPYTFGQGTKLEIK	C1b VL aa
서열번호: 10	QVQLVQSGAEVRKPGSSVKVSCKTSGGIIRKYALSWVRQAPGQGLEWMGGIIAIFGTTNYAQKFQGRVTINADESTSTVYLELSSLTSEDTAIYYCAGSATYYESRFDYWGQGTLVTVSS	FI174 VH aa

서열번호: 11	EIVLTQSPGTLSLSPGARATLSCRASQSVSSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQYGDSRKTFGQGTKVE IK	FI174 VL aa
서열번호: 12	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQ ASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVK	비돌연변이된 LAIR1 단편 aa
서열번호: 13	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERERNYLYSDTEDVSQ TSPSESEARFRIDSVNAGNAGLFRCIYYKSRKWSEQSDYLELVVK	돌연변이된 LAIR1 단편 aa
서열번호: 14	DSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDK LAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPK AQIKESLRAELRVT	PD-1 단편 aa
서열번호: 15	EQVSTPEIKVLNKTQENGTCTLILGCTVEKGDHVAYSWSEKAGTHPLNPANSS HLLSLTLGPQHADNIYICTVSNPISNNSQTFSPWPGCRTDPS	SLAM 단편 aa
서열번호: 16	MAQVQLVESGGGLVQAGGSLTLSCAASGSTSRSYALGWFRQAPGKEREFVAHV GQTAEFAQGRFTISRDFAKNTVSLQMNDLKSDDTAIYYCVASNRGWSPSRVSY WGQGTQVTVSS	T3-VHH aa
서열번호: 17	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSRVGVGWIRQPPGKALEWLSLI YWDDEKHYSPSLKNRVTISKDSSKNQVVLTLTDMDPVDTGTYYCAHRGVDTSG WGFDYWGQGALVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGS**QSALTQPASVSGSPGQSITISC SGAGSDVGGHNFVSWYQQYPGKAPKLMIYDVKNRPSGVSYRFSGSKSGYTASL TISGLQAEDEATYFCSSYSSSSTLIIFGGGTRLTVL	TT39.7-scFv aa
서열번호: 18	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYYIGWFRQAPGKEREAVSCISG SSGSTYYPDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCATIRSSSWGG CVHYGMDYWGKGTQVTVSS	F4-VHH aa
서열번호: 19	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISA SSSYSDYADSAKGRFTISRDNAKTSLFLQMNSLRAEDTAIYFCARARATGYSS ITPYFDIWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGS**QSVVTQPPSVSGAPGQRVTI SCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYDNNNRPSGVPDRFSASKSGTSA SLAITGLQAEDEADYYCQSYDRNLSGVFGTGTKVTVL	MPE8-scFv aa
서열번호: 20	SAWSHPQFEKGGGSGGGSGGSAWSHPQFEK	트윈 스트렙 태그 aa
서열번호: 21	GLNDIFEAQKIEWHE	아비태그(AviTag)
서열번호: 22	KRRWKKNFIAVSAANRFKKISSSGAL	칼모듈린-태그(Calmodulin-tag)
서열번호: 23	EEEEEE	폴리글루메이트 태그
서열번호: 24	GAPVPYPDPLEPR	E-태그
서열번호: 25	DYKDDDDK	FLAG-태그
서열번호: 26	YPYDVPDYA	HA-태그
서열번호: 27	HHHHHH	His-태그
서열번호: 28	EQKLISEEDL	Myc-태그
서열번호: 29	TKENPRSNQEESYDDNES	NE-태그
서열번호: 30	KETAAAKFERQHMDS	S-태그
서열번호: 31	MDEKTTGWRGGHVVEGLAGELEQLRARLEHHPQGQREP	SBP-태그
서열번호: 32	SLAELLNAGLGGS	소프태그(Softag) 1
서열번호: 33	TQDPSRVG	소프태그 3
서열번호: 34	WSHPQFEK	스트렙-태그
서열번호: 35	CCPGCC	TC 태그
서열번호: 36	GKPIPNPLLGLDST	V5 태그
서열번호: 37	YTDIEMNRLGK	VSV-태그
서열번호: 38	DLYDDDDK	엑스프레스 태그(Xpress tag)
서열번호: 39	TDKDMTITFTNKKDAE	이소펩태그(Isopeptag)
서열번호: 40	AHIVMVDAYKPTK	스파이태그(SpyTag)
서열번호: 41	KLGDIEFIKVNK	스눕태그(SnoopTag)
서열번호: 42	EVHTNQDPLD	Ty1 태그
서열번호: 43	GGGGS	링커
서열번호: 44	GGGGSGGGGS	링커
서열번호: 45	GGGGSGGGGSGGGGS	링커
서열번호: 46	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	링커
서열번호: 47	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	링커
서열번호: 48	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	링커
서열번호: 49	FVGPPSPFLTSLHLS	링커
서열번호: 50	GAASEAPGQGLAEPV	링커
서열번호: 51	QGFTSVMAPFLPLLT	링커

서열번호: 52	GEYTGGSLCATLMSM	링커
서열번호: 53	QVQLAQYGGGAVQPGGSLRLSCVVSGFRFSLYGIHWVRQAPGKGLEWLSLIEN HGRKIYYAESVKGRITVSRDNFKNVAYLEMYRLSTEDTAIYYCARNDGLGRYT DAGGTHRTAYLDYWGRGTLVTVSSEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGP VGVQTFRLERERNYLYSDTEDVSQTSPSESEARFRIDSVNAGNAGLFRCIYYK SRKWSEQSDYLELVVKASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	C2 중쇄 aa
서열번호: 54	SYEVTQPPSVSVSPGQAARITCSGDELPRTDISWYQQTSGQAPVLVIYEGTKR PSGIPERFSGSVSGAMATLMISEAQLEDEGDYYCFSIDTSGNHGGAFGTGTKL TVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	C2/C3 경쇄 aa
서열번호: 55	QVQLAQYGGGAVQPGGSLRLSCVVSGFRFSLYGIHWVRQAPGKGLEWLSLIEN HGRKIYYAESVKGRITVSRDNFKNVAYLEMYRLSTEDTAIYYCARNDGLGRYT DAGGTHRTAYLDYWGRGTLVTVSSEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGP VGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYK PPKWSEQSDYLELLVKASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	C3 중쇄 aa
서열번호: 56	QLQLVQSGTEVKKPGASVKVSCKSSGYVFTSYYLVWVRQAPGQGLEWMATISP GDVNTSYEQRFQGRVTVTTDASTNTVDMELRSLRSEDTAVYYCARGPRSKPPY LYFALDVWGQGTAVTVSSEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTF RLERESRSTYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSE QSDYLELLVKASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	C4 중쇄 aa
서열번호: 57	EIVLTQSPGTLSLSPGETAILSCRASQSVSSSLLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS NRATGIRGRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFVLYYCQHYGSRVTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	C4/C5/C6 경쇄 aa
서열번호: 58	QLQLVQSGTEVKKPGASVKVSCKSSGYVFTSYYLVWVRQAPGQGLEWMATISP GDVNTSYEQRFQGRVTVTTDASTNTVDMELRSLRSEDTAVYYCARGPRSKPPY LYFALDVWGQGTAVTVSSDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTS ESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRA RRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	C5 중쇄 aa
서열번호: 59	QLQLVQSGTEVKKPGASVKVSCKSSGYVFTSYYLVWVRQAPGQGLEWMATISP GDVNTSYEQRFQGRVTVTTDASTNTVDMELRSLRSEDTAVYYCARGPRSKPPY LYFALDVWGQGTAVTVSSFVGPPSPFLTSLHLSDSPDRPWNPPTFSPALLVVT EGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVT QLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTGAASEA PGQGLAEPVASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	C5b 중쇄 aa

서열번호: 60	QLQLVQSGTEVKKPGASVKVSCKSSGYVFTSYYLVWVRQAPGQGLEWMATISP GDVNTSYEQRFQGRVTVTTDASTNTVDMELRSLRSEDTAVYYCARGPRSKPPY LYFALDVWGQGTAVTVSSFVGPPSPFLTSLHLSDSPDRPWNPPTFSPALLVVT EGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVT QLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTGAASEA PGQGLAEPVASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	C6 중쇄 aa
서열번호: 61	QLQLVQSGTEVKKPGASVKVSCKSSGYVFTSYYLVWVRQAPGQGLEWMATISP GDVNTSYEQRFQGRVTVTTDASTNTVDMELRSLRSEDTAVYYCARGPRSKPPY LYFALDVWGQGTAVTVSSQGFTSVMAPFLPLLTEQVSTPEIKVLNKTQENGTC TLILGCTVEKGDHVAYSWSEKAGTHPLNPANSSHLLSLTLGPQHADNIYICTV SNPISNNSQTFSPWPGCRTDPSGEYTGGSLCATLMSMASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	C6b 중쇄 aa
서열번호: 62	DVQLVESGGGVVRPGVSLRLSCVASGFSFKNYDMAWVRQVPGKGLEWVCGINW NGSLRGYADSVKGRFLISRDHAKDSLYLQMSRLRAEDTALYYCARDPGYNTGR DHPYDLWGQGTMVTVSSDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSE SFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRAR RNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	C7 중쇄 aa
서열번호: 63	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASS LGSGVPSRFSGSGSGTQFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNNYPYTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	C7/C8/C9 경쇄 aa
서열번호: 64	DVQLVESGGGVVRPGVSLRLSCVASGFSFKNYDMAWVRQVPGKGLEWVCGINW NGSLRGYADSVKGRFLISRDHAKDSLYLQMSRLRAEDTALYYCARDPGYNTGR DHPYDLWGQGTMVTVSSEQVSTPEIKVLNKTQENGTCTLILGCTVEKGDHVAY SWSEKAGTHPLNPANSSHLLSLTLGPQHADNIYICTVSNPISNNSQTFSPWPG CRTDPSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	C8 중쇄 aa
서열번호: 65	DVQLVESGGGVVRPGVSLRLSCVASGFSFKNYDMAWVRQVPGKGLEWVCGINW NGSLRGYADSVKGRFLISRDHAKDSLYLQMSRLRAEDTALYYCARDPGYNTGR DHPYDLWGQGTMVTVSSSAWSHPQFEKGGGSGGGSGGSAWSHPQFEKASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	C9 중쇄 aa

서열번호: 66	QVQLVQSGAEVRKPGSSVKVSCKTSGGIIRKYALSWVRQAPGQGLEWMGGIIA IFGTTNYAQKFQGRVTINADESTSTVYLELSSLTSEDTAIYYCAGSATYYESR FDYWGQGTLVTVSSMAQVQLVESGGGLVQAGGSLTLSCAASGSTSRSYALGWF RQAPGKEREFVAHVGQTAEFAQGRFTISRDFAKNTVSLQMNDLKSDDTAIYYC VASNRGWSPSRVSYWGQGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	C10 중쇄 aa
서열번호: 67	EIVLTQSPGTLSLSPGARATLSCRASQSVSSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQYGDSRKTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	C10/C11/C12/C13 경쇄 aa
서열번호: 68	QVQLVQSGAEVRKPGSSVKVSCKTSGGIIRKYALSWVRQAPGQGLEWMGGIIA IFGTTNYAQKFQGRVTINADESTSTVYLELSSLTSEDTAIYYCAGSATYYESR FDYWGQGTLVTVSSQITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSRVGVGWI RQPPGKALEWLSLIYWDDEKHYSPSLKNRVTISKDSSKNQVVLTLTDMDPVDT GTYYCAHRGVDTSGWGFDYWGQGALVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPA SVSGSPGQSITISCSGAGSDVGGHNFVSWYQQYPGKAPKLMIYDVKNRPSGVS YRFSGSKSGYTASLTISGLQAEDEATYFCSSYSSSSTLIIFGGGTRLTVLAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK	C11 중쇄 aa
서열번호: 69	QVQLVQSGAEVRKPGSSVKVSCKTSGGIIRKYALSWVRQAPGQGLEWMGGIIA IFGTTNYAQKFQGRVTINADESTSTVYLELSSLTSEDTAIYYCAGSATYYESR FDYWGQGTLVTVSSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYYIGWFRQ APGKEREAVSCISGSSGSTYYPDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCATIRSSSWGGCVHYGMDYWGKGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	C12 중쇄 aa
서열번호: 70	QVQLVQSGAEVRKPGSSVKVSCKTSGGIIRKYALSWVRQAPGQGLEWMGGIIA IFGTTNYAQKFQGRVTINADESTSTVYLELSSLTSEDTAIYYCAGSATYYESR FDYWGQGTLVTVSSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQ APGKGLEWVSSISASSSYSDYADSAKGRFTISRDNAKTSLFLQMNSLRAEDTA IYFCARARATGYSSITPYFDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSVVTQ PPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYDNNNRPSG VPDRFSASKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRNLSGVFGTGTKVTVLAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	C13 중쇄 aa
서열번호: 71	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIY HSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARASPLKSQR DTEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDV SQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKGEDVTW ALPQSQLDPRACPQGELPISTDIYYMDVWGKGTTVTVSS	MGD^{UCA} VH aa
서열번호: 72	AIRMTQSPSSFSASTGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAAST LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISCLQSEDFATYYCQQYYSYPPDFGQGTRLEI K	MGD^{UCA} VL aa
서열번호: 73	QVQLIQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQVPGKGLEWISVISA TTGYTDYADSVKGRFTISRDNAKNSVFLQMNSLRVDDMAVYYCAREVLGTAWF DYWGQGTLVTISS	TT107 VH aa

서열번호: 74	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGVS RRATGIPDRFSGSGSGTDFALTISRLEPEDFAVYYCQQYRSSPRTFGPGTKVE FK	TT107 VL aa
서열번호: 75	EVQLVESGGGVVRPGESLRLSCAASGFIFNDFGMNWVRQPPGRGLEWVAGIKW RGGGVALVPSVTGRFTISGDNDKNSLYLQMTSLRDEDTAVYYCARDSGFRGGR GHAFDLWGQGTMVTISAEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVHTFR LERESRSTYNETEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQ SDYLELLVK	MGJ1 VH
서열번호: 76	EVQVVESGGRVARPGGSLRLSCAASGFHLDDYDMSWVRQPPGKGLEWVAGINW NGGRTGYADSVKGRLTISRDNAKKFLYLEMKSLRAEDTALYYCARDPGYSSGR RNALDIWGQGTMVTVSLEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFR LERESRFTYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQ SDYLELLVK	MGJ2 VH
서열번호: 77	EVQLVQSGGGVVRPGGFLRLSCAASGFTFENYAVAWVRQVAGKGLEWLCVINW DAGTTNYADSVKGRFTISRDIVKNSLVLEMSSLRAEDTALYYCARDPVYGSDR GDVFDMWGQGTVVTVSSDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRL ERESRSTYNETEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQS DYLELLVK	MGJ3 VH
서열번호: 78	DVQLVESGGGVVRPGVSLRLSCVASGFSFKNYDMAWVRQVPGKGLEWVCGINW NGSLRGYADSVKGRFLISRDHAKDSLYLQMSRLRAEDTALYYCARDPGYNTGR DHPYDLWGQGTMVTVSSEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFR LERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQ SDYLELLVK	MGJ5 VH
서열번호: 79	EVQLVESGGRVVRPGESLRLSCEVSGVSINDYDMSWVRQPLGKGLEWVSGIDR KGVGTGYADSVKGRFTISRDHAKNSLYLQMNSLTGDDTAFYYCVRDPGESSGR GHIFNIWGQGTMVTVSLEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFR LERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQ SDYLELLVK	MMJ1 VH
서열번호: 80	EVQLVESGGGVVRPGESLRLSCEVSGVNINDYDMSWVRQFLGKGLEWVSGIDR KGVGTGYADSVKGRFTISRDHAKNSLYLQMNSLRGEDTALYYCVRDPGDTSGR GHIFNVWGQGTMVTVSLEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFR LERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQ SDYLELLVK	MMJ2 VH
서열번호: 81	EVQLVESGGGVVRPGESLRLSCEVSGVNINDYDMSWVRQPLGKGLEWVSGIDR KGVGTGYADSVKGRFTISRDNGKNSLYLQMNSLRGEDTALYYCVRDPGDRSGR GHIFNIWGQGTMVTVSLEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFR LERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQ SDYLELLVK	MMJ5 VH
서열번호: 82	EVQLVESGGGVVRPGESLRLSCEVSGVSINDYDMSWVRQPLGKGLEWVSGIDR KGVGTGYADSVKGRFTISRDHAKNSLYLQMNSLRGEDTALYYCVRDPGDSSGR GQIFNIWGQGTMVTVSLEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFR LERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQ SDYLELLVK	MMJ6 VH
서열번호: 83	EVQLVESGGGVVRPGESLRLSCEVSGVSINDYDMSWVRQRLGKGLEWVSGIDR KGVGTGYADSVKGRFTISRDHAKNSLYLQMNSLRGEDTALYYCVRDPGESSGR GHIFNIWGQGTMVTISLEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFR LERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQ SDYLELLVK	MMJ7 VH
서열번호: 84	EVQLVESGGGVVRPGESLRLSCEVSGVNINDYDMSWVRQFLGKGLEWVSGIDR KGVGTGYADSVKGRFTISRDHAKNSLYLQMNSLRGEDTALYYCVRDPGDTSGR GHIFNVWGQGTMVTVSLEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFR LERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQ SDYLELLVK	MMJ8 VH

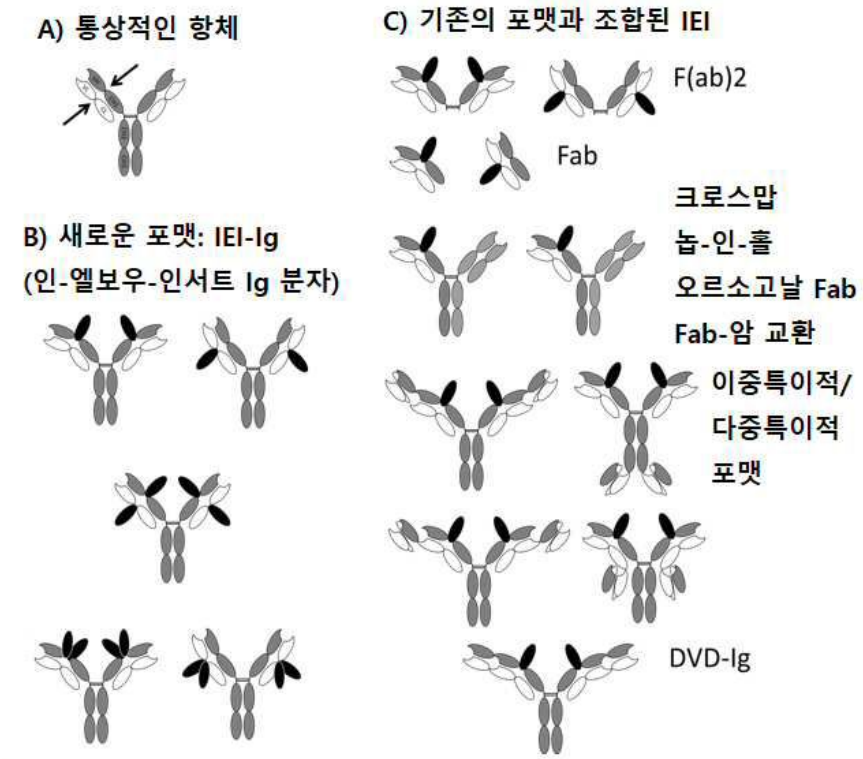
서열번호: 85	EVQLVESGGGVVRPGESLRLSCEVSGVNINDYDMSWVRQFLGKGLEWVSGIDR KGVGTGYADSVKGRFTISRDHAKNSLYLQMNSLRGEDTALYYCVRDPGDTSGR GHIFNVWGQGTMVTVSLEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFR LERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQ SDYLELLVK	MMJ10 VH
서열번호: 86	EVQLVESGGGVVRPGESLRLSCEVSGVNINDYDMSWVRQFLGKGLEWVSGIDR KGVGTGYADSVKGRFTISRDHAKNSLYLQMNSLRGEDTALYYCVRDPGDTSGR GHIFNVWGQGTMVTVSLEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFR LERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQ SDYLELLGK	MMJ16 VH
서열번호: 87	EVQLVESGGGVVRPGESLRLSCEVSGVNINDYDMSWVRQPLGKGLEWVSGIDR KGVGTGYADSVKGRFTISRDNGKNSLYLQMNSLRGEDTALYYCVRDPGDRSGR GHIFNIWGQGTMVTVSLEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFR LERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQ SDYLELLVK	MMJ23 VH
서열번호: 88	EVQLVESGGGVVRPGESLRLSCEVSGVSINDYDMSWVRQPLGKGLEWVSGIDR KGVGTGYADSVKGRFTISRDHAKNSLYLQMNSLRGADTALYYCVRDPGDSSGR GHIFNIWGQGTMVTVSLEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFR LERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQ SDYLELLVK	MMJ25 VH
서열번호: 89	QVQLAQYGGGAVQPGGSLRLSCVVSGFRFSLYGIHWVRQAPGKGLEWLSLIEN HGRKIYYAESVKGRITVSRDNFKNVAYLEMYRLSTEDTAIYYCARNDGLGRYT DAGGTHRTAYLDYWGRGTLVTVSSEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGP VGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCVYYK PPKWSEQSDYLDLLVK	MGM1 VH
서열번호: 90	QVQLVESGGDVVQPGGSLRLSCAVSGFKFNIYDIHWVRQAPGKGLEWVSFIRH DGNNQEYADSVKGRFTISRDNFKNIIDLQMHSLRTEDTALYYCATNQGSGGSD DTWETNRSAFFPHWGQGTLVTVSSDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPV GVQTFRLERESRSIYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCVYYKP PKWSEESDYLELLVK	MGM3 VH
서열번호: 91	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCEVSGFRFSTYGIHWARQAPGKGLEWVAFIRY DGNNKSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRIEDTAVYYCAKNQASGGYD DTWGTYRSAYLDYWGQGTLVTVSSEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGP VGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCVYYK PPKWSEESDSLELLVK	MGM4 VH
서열번호: 92	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCKMSGFKFSAFGIHWVRQAPGKGLEWVAFVRY DGGDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTVHLQLNSLKPADTAVYYCAKNQPSGQSD DTWGTSLSAYLDYWGQGTQVSVSPEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGP VGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCVYYK PPKWSEQSDYLELLVK	MGM5 VH
서열번호: 93	EAQVVDHGNRGRARDLEDIKKRRARDLEYEDLPRPSISAEPGTVIPLGSRVTF VCRGPVGVQTFRLERESRSKYNETEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYR CIYYKPPKWSEHSDFLELLVK	MGB2 VH
서열번호: 94	VAEVEEHINKRRARDLEYEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTF RLERESRSRYNETEDVSQTSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCLYYKTPKWSE QSDFLELLVK	MGB43 VH
서열번호: 95	EAEVVEHVNKRRARALEYEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTF RLERESRSRYTETEDVSQTSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCLYYKPPKWSE QSDFLELLVK	MGB47 VH

서열번호: 96	DFQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNVNTWLAWYQQAAGKAPKLLIYEAST LQSGVPSRFRGGGSGTEFTLTITSLQPEDFATYYCHQYKSHPFTFGPGTKVDV R	MGJ1 VL
서열번호: 97	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQTISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASF LENGVPSRFSGSESGTEFTLTINSLQPDDFATYYCQQYKSYPFTFGPGTKVEI K	MGJ2 VL
서열번호: 98	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTFTCGASQSITDCLAWYQQKPGKDPKLLIYKASR LEAGVPARFSASGSGTEFTFTIRSMQPEDFATYYCQQCYSYPFTFGPGTKVDL K	MGJ3 VL
서열번호: 99	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASS LGSGVPSRFSGSGSGTQFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNNYPYTFGQGTKLEI K	MGJ5 VL
서열번호: 100	DIQMTQSPSTVSASIGDRVTITCRASQIIERSLAWYQQKPGKSPKALIYKTSN LEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLQPDDFANYYCQQYDTYPFTFGPGTTVTL R	MMJ1 VL
서열번호: 101	DIQMTQSPSTLSASIGDRVTITCRASQVIDRSLAWFQQKPGKSPRPLIYKAST LEGGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLQPDDFANYYCQQYDTYPFTFGPGTTVTL R	MMJ5 VL
서열번호: 102	DIQMTQSPSTLSASIGDRVTITCRASQIIHRSLAWYQQKPGKSPRALIYKASN LEGGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLQPDDFAMYYCQQYDTYPFTFGPGTTVTL R	MMJ6 VL
서열번호: 103	DIQMTQSPSTLSASIGDRVTITCRASQSIDRSLAWYQQKPGKSPKALIYKASN LEGGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLQPDDFADYYCQQYDTYPFTFGPGTTVTL R	MMJ7 VL
서열번호: 104	DIQMTQSPSTLSASIGDRVTITCRASQIIDRSLAWYQQKPGKSPKALIYKASN LEGGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLQPDDFANYYCQQYDTYPFTFGPGTTVTL R	MMJ8 VL
서열번호: 105	DIQMTQSPSTLSASIGDRVTITCRASQIIDRSLAWYQQKPGKSPKALIYKASN LEGGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLQPDDFANYYCQQYDTYPFTFGPGTTVTL R	MMJ10 VL
서열번호: 106	DIQMTQSPSTLSASIGDRVTITCRASQIIDRSLAWYQQKPGKSPKALIYKASN LEGGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLQPDDFANYYCQQYDTYPFTFGPGTTVTL R	MMJ16 VL
서열번호: 107	DIQMTQSPSTLSASIGDRVTITCRASQVIDRSLAWFQQKPGKSPRPLIYKAST LEGGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLQPDDFANYYCQQYDTYPFTFGPGTTVTL R	MMJ23 VL
서열번호: 108	DIQMTQSPSTLSASIGDRVTITCRASQNIDRSLAWYQQKPGKSPKALIYKASN LEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLQPDDFALYYCQQYDTYPFTFGPGTTVTL R	MMJ25 VL
서열번호: 109	SYEVTQPPSVSVSPGQAARITCSGDELPRTDISWYQQTSGQAPVLVIYEGTKR PSGIPERFSGSVSGAMATLMISEAQLEDEGDYYCFSIDTSGNHGGAFGTGTKL TVL	MGM1 VL
서열번호: 110	SYELIQPPSXSVSPGQTARITCSGEPLPRTSTSWYRQKSGQAPVLIIYEVSKR PSGIPERXSGSNTGTKATLFIVGAQVEDEGDYYCYSTNTSGGSRGAFGTGTSL TVL	MGM3 VL
서열번호: 111	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDAVPNTYTYWYQQKSGQAPVLVIYEDSKR PSGIPERFSGSSSGTMATFIISGAQVEDEADYYCYSTDTSDDHRGAFGTGTKV TVL	MGM4 VL

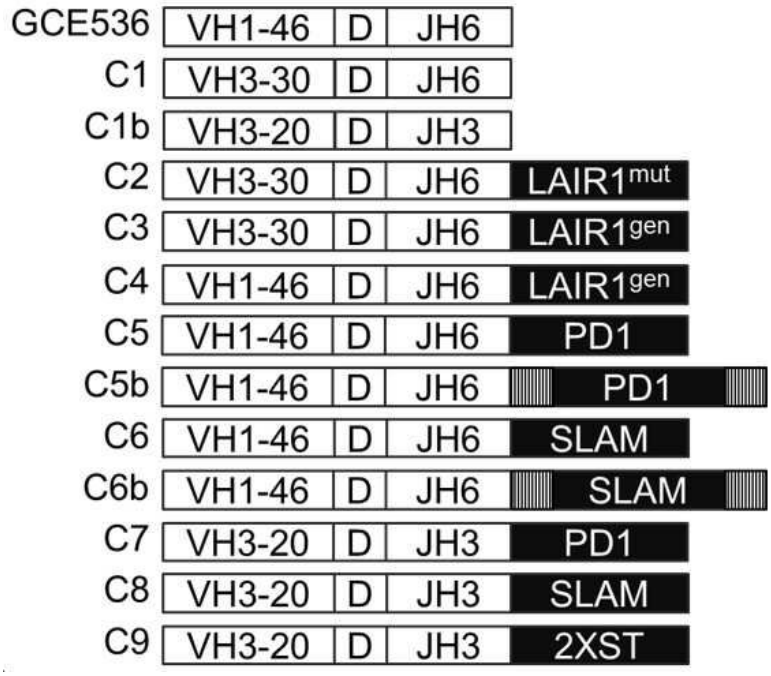
서열번호: 112	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPRTFIYWYQQKSRQAPVVVIYEDVKRPSGIPERFSGSISGTQATLIITGAQVEDEADYYCYSTDTNNTHRGAFGTGTKVTVL	MGM5 VL
서열번호: 113	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVHTFRLERESRSTYNETEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVK	MGJ1 LAIR1
서열번호: 114	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRFTYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVK	MGJ2 LAIR1
서열번호: 115	DLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNETEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVK	MGJ3 LAIR1
서열번호: 116	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVK	MGJ5 LAIR1
서열번호: 117	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVK	MMJ1 LAIR1
서열번호: 118	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVK	MMJ2 LAIR1
서열번호: 119	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVK	MMJ5 LAIR1
서열번호: 120	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVK	MMJ6 LAIR1
서열번호: 121	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVK	MMJ7 LAIR1
서열번호: 122	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVK	MMJ8 LAIR1
서열번호: 123	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVK	MMJ10 LAIR1
서열번호: 124	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLGK	MMJ16 LAIR1
서열번호: 125	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVK	MMJ23 LAIR1
서열번호: 126	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNETEDVSQVSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVK	MMJ25 LAIR1
서열번호: 127	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCVYYKPPKWSEQSDYLDLLVK	MGM1 LAIR1
서열번호: 128	DLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSIYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCVYYKPPKWSEESDYLELLVKㅍ	MGM3 LAIR1
서열번호: 129	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCVYYKPPKWSEESDSLELLVK	MGM4 LAIR1
서열번호: 130	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCVYYKPPKWSEQSDYLELLVK	MGM5 LAIR1
서열번호: 131	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSRVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSKYNETEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEHSDFLELLVK	MGB2 LAIR1
서열번호: 132	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSRYNETEDVSQTSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCLYYKTPKWSEQSDFLELLVK	MGB43 LAIR1
서열번호: 133	EDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSRYTETEDVSQTSPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCLYYKPPKWSEQSDFLELLVK	MGB47 LAIR1

도면

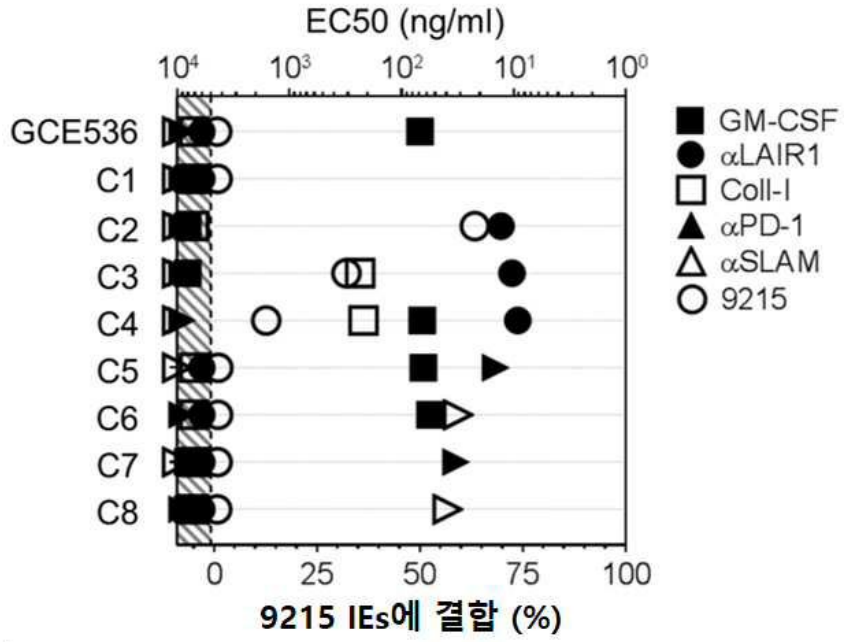
도면1


A) 통상적인 항체
B) 새로운 포맷: IEI-Ig
(인-엘보우-인서트 Ig 분자)
C) 기존의 포맷과 조합된 IEI
F(ab)2
Fab
크로스맙
놉-인-홀
오르소고날 Fab
Fab-암 교환
이중특이적/
다중특이적
포맷
DVD-Ig

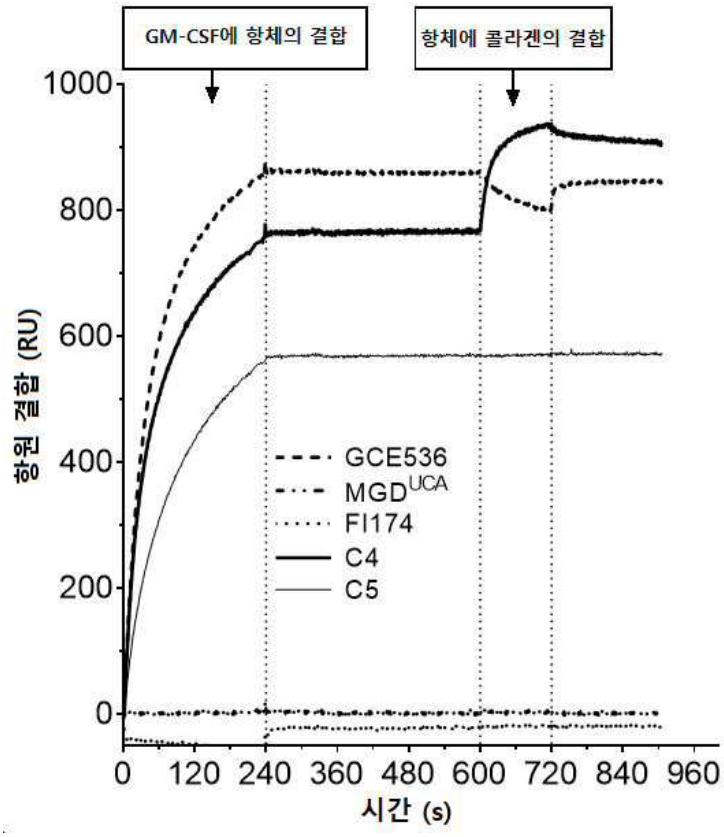
도면2


GCE536 VH1-46 D JH6
C1 VH3-30 D JH6
C1b VH3-20 D JH3
C2 VH3-30 D JH6 LAIR1mut
C3 VH3-30 D JH6 LAIR1gen
C4 VH1-46 D JH6 LAIR1gen
C5 VH1-46 D JH6 PD1
C5b VH1-46 D JH6 PD1
C6 VH1-46 D JH6 SLAM
C6b VH1-46 D JH6 SLAM
C7 VH3-20 D JH3 PD1
C8 VH3-20 D JH3 SLAM
C9 VH3-20 D JH3 2XST

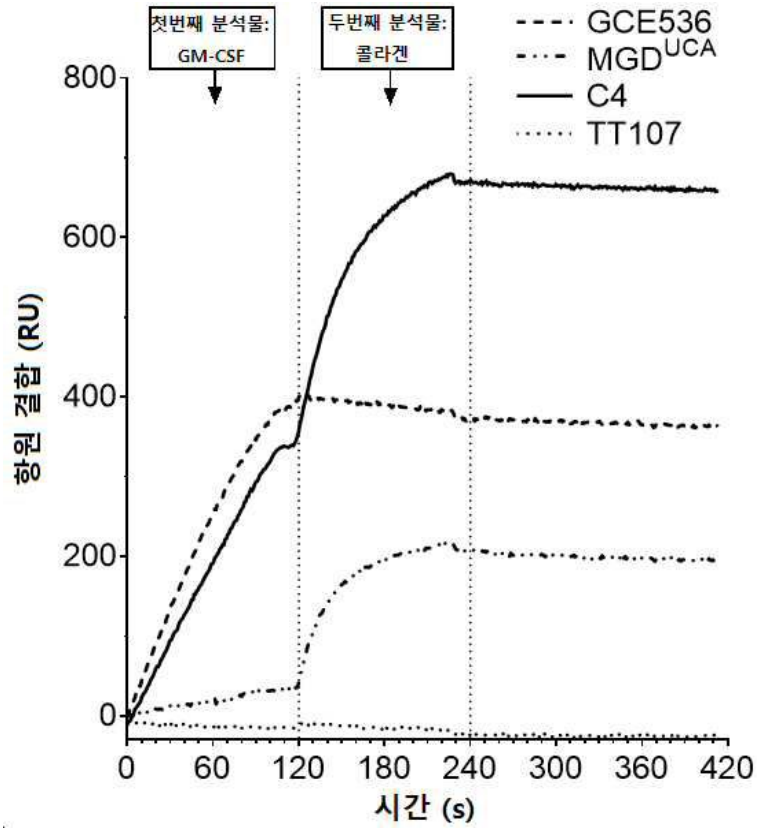
도면3


EC50 (ng/ml)
10⁴
10³
10²
10¹
10⁰
GCE536
C1
C2
C3
C4
C5
C6
C7
C8
GM-CSF
αLAIR1
Coll-I
αPD-1
αSLAM
9215
0
25
50
75
100
9215 IEs에 결합 (%)

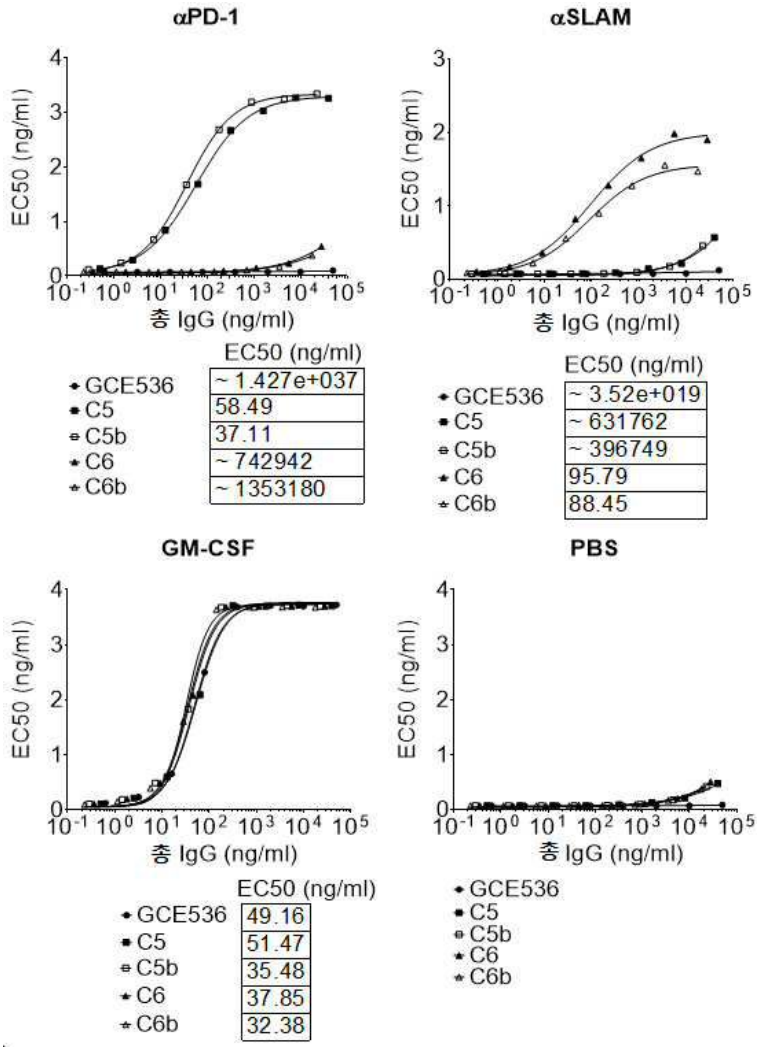
도면4


GM-CSF에 항체의 결합
항체에 콜라겐의 결합
1000
800
600
400
200
0
항원 결합 (RU)
GCE536
MGD^UCA
FI174
C4
C5
0
120
240
360
480
600
720
840
960
시간 (s)

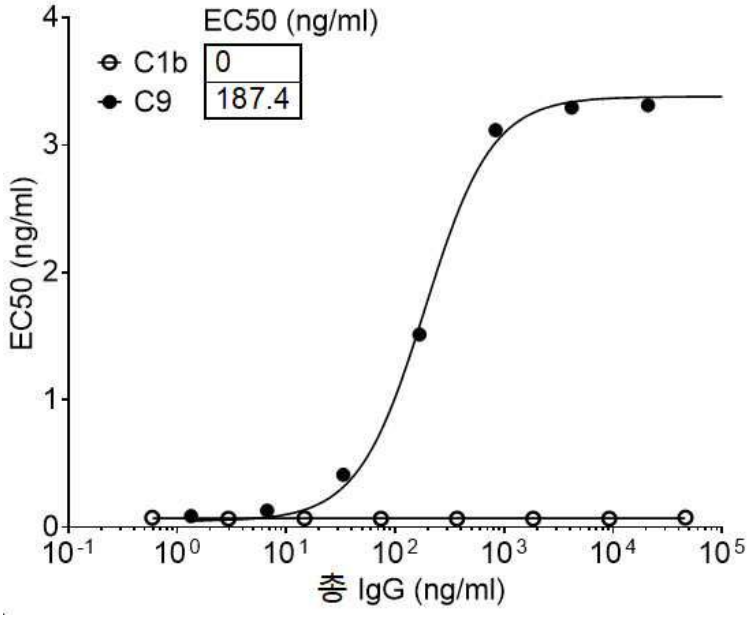
도면5


첫번째 분석물:
GM-CSF
두번째 분석물:
콜라겐
GCE536
MGD^UCA
C4
TT107
800
600
400
200
0
항원 결합 (RU)
0
60
120
180
240
300
360
420
시간 (s)

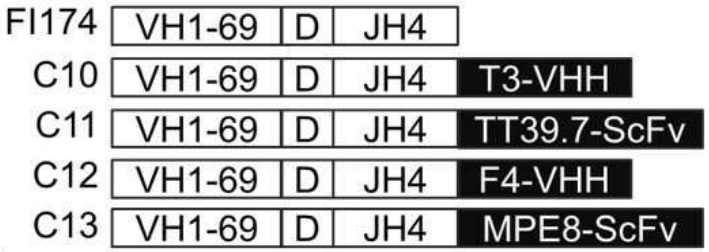
도면6


αPD-1
αSLAM
GM-CSF
PBS
EC50 (ng/ml)
총 IgG (ng/ml)
EC50 (ng/ml)
GCE536 ~ 1.427e+037
C5 58.49
C5b 37.11
C6 ~ 742942
C6b ~ 1353180
EC50 (ng/ml)
GCE536 ~ 3.52e+019
C5 ~ 631762
C5b ~ 396749
C6 95.79
C6b 88.45
EC50 (ng/ml)
GCE536 49.16
C5 51.47
C5b 35.48
C6 37.85
C6b 32.38
GCE536
C5
C5b
C6
C6b

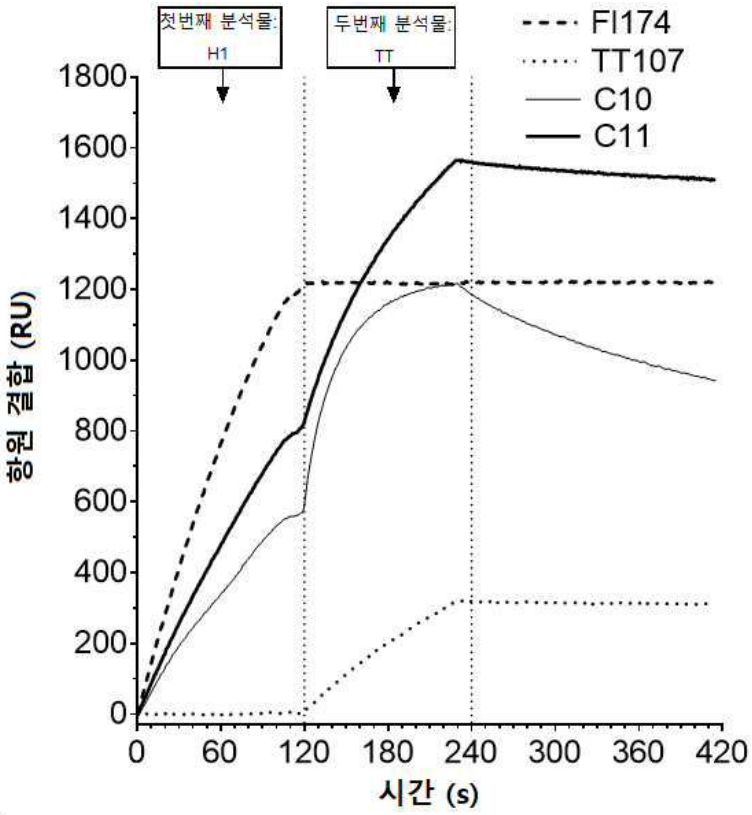
도면7


EC50 (ng/ml)
C1b 0
C9 187.4
EC50 (ng/ml)
총 IgG (ng/ml)

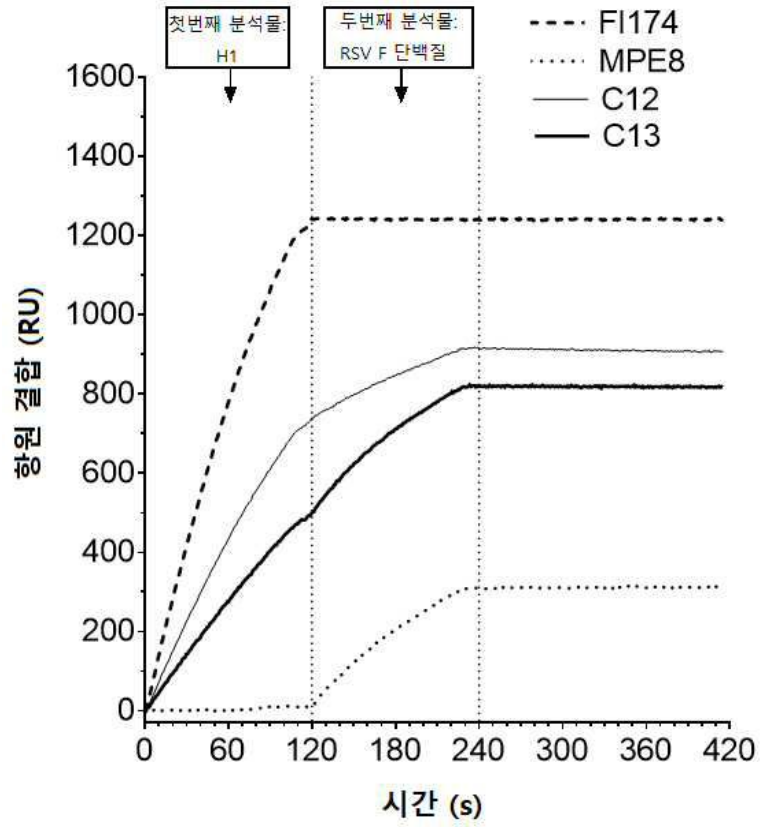
도면8


FI174
VH1-69
D
JH4
C10
VH1-69
D
JH4
T3-VHH
C11
VH1-69
D
JH4
TT39.7-ScFv
C12
VH1-69
D
JH4
F4-VHH
C13
VH1-69
D
JH4
MPE8-ScFv

도면9


첫번째 분석물:
H1
두번째 분석물:
TT
FI174
TT107
C10
C11
항원 결합 (RU)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
60
120
180
240
300
360
420
시간 (s)

도면10



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Institute for Research in Biomedicine

<120> ANTIBODIES WITH FUNCTIONAL DOMAINS IN THE ELBOW REGION

<130> IR01P005WO / IMP193571DE

<160> 133

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> GCE536 VH aa

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Pro Gly Asp Val Asn Thr Ser Tyr Glu Gln Arg Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Thr Asp Ala Ser Thr Asn Thr Val Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 2

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> GCE536 VL aa

<400> 2

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

1 5 10 15

Glu Thr Ala Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 3

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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> 4
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 4
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

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

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 5

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C1 VH aa

<400> 5

Gln Val Gln Leu Ala Gln Tyr Gly Gly Gly Ala Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Asp Gly Leu Gly Arg Tyr Thr Asp Ala Gly Gly Thr His

100 105 110

Arg Thr Ala Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val

115 120 125

Ser Ser

130

<210> 6

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C1 VL aa

<400> 6

Ser Tyr Glu Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Ser Gly Ala Met Ala Thr Leu Met Ile Ser Glu Ala Gln Leu Glu

65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Phe Ser Ile Asp Thr Ser Gly Asn His

85 90 95

Gly Gly Ala Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 7

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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> 8

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C1b VH aa

<400> 8

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Val

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ser Phe Lys Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Cys Gly Ile Asn Trp Asn Gly Ser Leu Arg Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Leu Ile Ser Arg Asp His Ala Lys Asp Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Pro Gly Tyr Asn Thr Gly Arg Asp His Pro Tyr Asp Leu

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C1b VL aa

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 10

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FI174 VH aa

<400> 10

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Gly Ile Ile Arg Lys Tyr

20 25 30

Ala Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Ala Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Asn Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Gly Ser Ala Thr Tyr Tyr Glu Ser Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 11

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FI174 VL aa

<400> 11

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

1 5 10 15

Ala Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 12

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

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

1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val

20 25 30

Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Asp Thr

35 40 45

Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg
50 55 60
Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr
65 70 75 80
Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu
85 90 95
Val Lys

<210> 13
<211> 98
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> mutated LAIR1 fragment aa

<400> 13
Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile
1 5 10 15
Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val
20 25 30
Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Arg Asn Tyr Leu Tyr Ser Asp Thr
35 40 45
Glu Asp Val Ser Gln Thr Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg
50 55 60

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

<210> 14
<211> 120
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PD-1 fragment aa

<400> 14

Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu
1 5 10 15

Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser
20 25 30

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
35 40 45

Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro
50 55 60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
65 70 75 80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
85 90 95

Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser
100 105 110

Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr
115 120

<210> 15

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SLAM fragment aa

<400> 15

Glu Gln Val Ser Thr Pro Glu Ile Lys Val Leu Asn Lys Thr Gln Glu
1 5 10 15

Asn Gly Thr Cys Thr Leu Ile Leu Gly Cys Thr Val Glu Lys Gly Asp
20 25 30

His Val Ala Tyr Ser Trp Ser Glu Lys Ala Gly Thr His Pro Leu Asn
35 40 45

Pro Ala Asn Ser Ser His Leu Leu Ser Leu Thr Leu Gly Pro Gln His

50 55 60

Ala Asp Asn Ile Tyr Ile Cys Thr Val Ser Asn Pro Ile Ser Asn Asn

65 70 75 80

Ser Gln Thr Phe Ser Pro Trp Pro Gly Cys Arg Thr Asp Pro Ser

85 90 95

<210> 16

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> T3-VHH aa

<400> 16

Met Ala Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Tyr Ala Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu

35 40 45

Phe Val Ala His Val Gly Gln Thr Ala Glu Phe Ala Gln Gly Arg Phe

50 55 60

Thr Ile Ser Arg Asp Phe Ala Lys Asn Thr Val Ser Leu Gln Met Asn

65 70 75 80

Asp Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val Ala Ser Asn

85 90 95

Arg Gly Trp Ser Pro Ser Arg Val Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 17

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TT39.7-scFv aa

<400> 17

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Arg Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ser Leu Ile Tyr Trp Asp Asp Glu Lys His Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Leu Thr Asp Met Asp Pro Val Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala His Arg Gly Val Asp Thr Ser Gly Trp Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro
130 135 140
Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ser
145 150 155 160
Gly Ala Gly Ser Asp Val Gly Gly His Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln
165 170 175
Gln Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Lys Asn
180 185 190
Arg Pro Ser Gly Val Ser Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Tyr
195 200 205
Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Thr
210 215 220
Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Thr Leu Ile Ile Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

245

<210> 18

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> F4-VHH aa

<400> 18

Gln Val Gln Leu Gln 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 Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Ile Arg Ser Ser Ser Trp Gly Gly Cys Val His Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 19

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MPE8-scFv aa

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ala Ser Ser Ser Tyr Ser Asp Tyr Ala Asp Ser Ala
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Arg Ala Thr Gly Tyr Ser Ser Ile Thr Pro Tyr Phe Asp
100 105 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Val Thr
130 135 140
Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser
145 150 155 160

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

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Asn Leu Ser Gly Val Phe
225 230 235 240
Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245

<210> 20
<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> twin StrepTag aa

<400> 20

Ser Ala Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Ala Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys
20 25 30

<210> 21

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AviTag

<400> 21

Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
1 5 10 15

<210> 22

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Calmodulin-tag

<400> 22

Lys Arg Arg Trp Lys Lys Asn Phe Ile Ala Val Ser Ala Ala Asn Arg
1 5 10 15

Phe Lys Lys Ile Ser Ser Ser Gly Ala Leu
20 25

<210> 23

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> polyglutamate tag

<400> 23

Glu Glu Glu Glu Glu Glu

1 5

<210> 24

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> E-tag

<400> 24

Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro Leu Glu Pro Arg

1 5 10

<210> 25

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FLAG-tag

<400> 25

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HA-tag

<400> 26

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

<210> 27

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> His-tag

<400> 27

His His His His His His

1 5

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Myc-tag

<400> 28

Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu

1 5 10

<

210> 29

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NE-tag

<400> 29

Thr Lys Glu Asn Pro Arg Ser Asn Gln Glu Glu Ser Tyr Asp Asp Asn

1 5 10 15

Glu Ser

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> S-tag

<400> 30

Lys Glu Thr Ala Ala Ala Lys Phe Glu Arg Gln His Met Asp Ser

1 5 10 15

<210> 31

<211> 38

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> SBP-tag

<400> 31

Met Asp Glu Lys Thr Thr Gly Trp Arg Gly Gly His Val Val Glu Gly

1 5 10 15

Leu Ala Gly Glu Leu Glu Gln Leu Arg Ala Arg Leu Glu His His Pro

20 25 30

Gln Gly Gln Arg Glu Pro

35

<210> 32

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Softag 1

<400> 32

Ser Leu Ala Glu Leu Leu Asn Ala Gly Leu Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 33

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Softag 3

<400> 33

Thr Gln Asp Pro Ser Arg Val Gly

1 5

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Strep-tag

<400> 34

Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys

1 5

<210> 35

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TC tag

<400> 35

Cys Cys Pro Gly Cys Cys

1 5

<210> 36

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> V5 tag

<400> 36

Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr

1 5 10

<210> 37

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VSV-tag

<400> 37

Tyr Thr Asp Ile Glu Met Asn Arg Leu Gly Lys

1 5 10

<210> 38

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Xpress tag

<400> 38

Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 39

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Isopeptag

<400> 39

Thr Asp Lys Asp Met Thr Ile Thr Phe Thr Asn Lys Lys Asp Ala Glu

1 5 10 15

<210> 40

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SpyTag

<400> 40

Ala His Ile Val Met Val Asp Ala Tyr Lys Pro Thr Lys

1 5 10

<210> 41

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SnoopTag

<400> 41

Lys Leu Gly Asp Ile Glu Phe Ile Lys Val Asn Lys

1 5 10

<210> 42

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ty1 tag

<400> 42

Glu Val His Thr Asn Gln Asp Pro Leu Asp

1 5 10

<210> 43

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 43

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 44

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 44

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 45

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 46

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 46

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 47

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 47

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 48

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 48

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 49

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 49

Phe Val Gly Pro Pro Ser Pro Phe Leu Thr Ser Leu His Leu Ser

1 5 10 15

<210> 50

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 50

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

1 5 10 15

<210> 51

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 51

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

1 5 10 15

<210> 52

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 52

Gly Glu Tyr Thr Gly Gly Ser Leu Cys Ala Thr Leu Met Ser Met

1 5 10 15

<210

> 53

<211> 558

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C2 heavy chain aa

<400> 53

Gln Val Gln Leu Ala Gln Tyr Gly Gly Gly Ala Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Asp Gly Leu Gly Arg Tyr Thr Asp Ala Gly Gly Thr His

100 105 110

Arg Thr Ala Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val

115 120 125

Ser Ser Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr

130 135 140

Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val

145 150 155 160

Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Arg Asn Tyr Leu Tyr Ser

165 170 175

Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Thr Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg

180 185 190

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

195 200 205

Ile Tyr Tyr Lys Ser Arg Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

245 250 255

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

355 360 365

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

370 375 380

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

385 390 395 400

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

405 410 415

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

420 425 430

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

435 440 445

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

450 455 460

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

465 470 475 480

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

485 490 495

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

500 505 510

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

515 520 525

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

530 535 540

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

545 550 555

<210> 54

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C2/C3 light chain aa

<400> 54

Ser Tyr Glu Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Ser Gly Ala Met Ala Thr Leu Met Ile Ser Glu Ala Gln Leu Glu

65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Phe Ser Ile Asp Thr Ser Gly Asn His

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala

165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg

180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr

195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 55

<211> 558

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C3 heavy chain aa

<400> 55

Gln Val Gln Leu Ala Gln Tyr Gly Gly Gly Ala Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Arg Phe Ser Leu Tyr
20 25 30

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

Ser Leu Ile Glu Asn His Gly Arg Lys Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

Leu Glu Met Tyr Arg Leu Ser Thr Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Asp Gly Leu Gly Arg Tyr Thr Asp Ala Gly Gly Thr His
100 105 110

Arg Thr Ala Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr
130 135 140

Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val
145 150 155 160

Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn
165 170 175

Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg
180 185 190

Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys
195 200 205

Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu
210 215 220

Leu Leu Val Lys Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
225 230 235 240

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
245 250 255

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
260 265 270

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
275 280 285

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
290 295 300

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
305 310 315 320

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
325 330 335

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
340 345 350

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
355 360 365

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
370 375 380

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
385 390 395 400

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
405 410 415

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
420 425 430

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
435 440 445

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
450 455 460

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
465 470 475 480

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

485 490 495

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

500 505 510

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

515 520 525

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

530 535 540

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

545 550 555

<210> 56

<211> 552

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4 heavy chain aa

<400> 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Pro Gly Asp Val Asn Thr Ser Tyr Glu Gln Arg Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Thr Asp Ala Ser Thr Asn Thr Val Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Glu Asp Leu Pro

115 120 125

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

130 135 140

His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg

145 150 155 160

Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Asp Thr Glu Asp Val Ser

165 170 175

Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val

180 185 190

Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro

195 200 205

Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu Val Lys Ala Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
385 390 395 400
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
405 410 415
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

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

485 490 495
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
500 505 510
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
515 520 525
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
530 535 540
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
545 550

<210> 57
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> C4/C5/C6 light chain aa
<400> 57
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Thr Ala Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

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

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

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

<210> 58
<211> 574
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> C5 heavy chain aa
<400> 58
Gln Leu Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

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

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

Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala
210 215 220
Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu
225 230 235 240
Leu Arg Val Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
245 250 255

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
260 265 270

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
275 280 285

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
290 295 300

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
305 310 315 320

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
325 330 335

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
340 345 350

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
355 360 365

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
370 375 380

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
385 390 395 400

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
405 410 415

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
420 425 430

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
435 440 445

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
450 455 460

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
465 470 475 480

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
485 490 495

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

500 505 510

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

515 520 525

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

530 535 540

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

545 550 555 560

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

565 570

<210> 59

<211> 604

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C5b heavy chain aa

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Pro Gly Asp Val Asn Thr Ser Tyr Glu Gln Arg Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Thr Asp Ala Ser Thr Asn Thr Val Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Ser Pro Phe Leu Thr Ser Leu His Leu Ser Asp Ser Pro Asp Arg

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser

165 170 175

Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys

180 185 190

Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg

195 200 205

Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val

210 215 220

Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile

225 230 235 240

Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

450 455 460

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

465 470 475 480

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

485 490 495

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

500 505 510

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

515 520 525

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

530 535 540

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

545 550 555 560

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

565 570 575

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

580 585 590

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

595 600

<210> 60

<211> 604

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C6 heavy chain aa

<400> 60

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ser Ser Gly Tyr Val Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Thr Asp Ala Ser Thr Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Pro Arg Ser Lys Pro Pro Tyr Leu Tyr Phe Ala Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Phe Val Gly Pro
115 120 125

Pro Ser Pro Phe Leu Thr Ser Leu His Leu Ser Asp Ser Pro Asp Arg
130 135 140

Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu
145 150 155 160

Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser
165 170 175

Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys
180 185 190

Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg
195 200 205

Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val

210 215 220

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

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

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
355 360 365
Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
370 375 380
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
385 390 395 400
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
405 410 415

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

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
465 470 475 480

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
485 490 495
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
500 505 510
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
515 520 525
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
530 535 540

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
545 550 555 560
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
565 570 575
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
580 585 590
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
595 600

<210> 61

<211

> 579

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C6b heavy chain aa

<400> 61

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Thr Asp Ala Ser Thr Asn Thr Val Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Gln Gly Phe Thr

115 120 125

Ser Val Met Ala Pro Phe Leu Pro Leu Leu Thr Glu Gln Val Ser Thr

130 135 140

Pro Glu Ile Lys Val Leu Asn Lys Thr Gln Glu Asn Gly Thr Cys Thr

145 150 155 160

Leu Ile Leu Gly Cys Thr Val Glu Lys Gly Asp His Val Ala Tyr Ser

165 170 175

Trp Ser Glu Lys Ala Gly Thr His Pro Leu Asn Pro Ala Asn Ser Ser

180 185 190

His Leu Leu Ser Leu Thr Leu Gly Pro Gln His Ala Asp Asn Ile Tyr

195 200 205

Ile Cys Thr Val Ser Asn Pro Ile Ser Asn Asn Ser Gln Thr Phe Ser

210 215 220

Pro Trp Pro Gly Cys Arg Thr Asp Pro Ser Gly Glu Tyr Thr Gly Gly

225 230 235 240

Ser Leu Cys Ala Thr Leu Met Ser Met Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

385 390 395 400

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

405 410 415

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

420 425 430

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

435 440 445

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

450 455 460

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

465 470 475 480

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

485 490 495

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

500 505 510

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

515 520 525

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

530 535 540

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

545 550 555 560

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

565 570 575

Pro Gly Lys

<210> 62

<211> 573

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C7 heavy chain aa

<400> 62

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Val

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ser Phe Lys Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Cys Gly Ile Asn Trp Asn Gly Ser Leu Arg Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Leu Ile Ser Arg Asp His Ala Lys Asp Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Pro Gly Tyr Asn Thr Gly Arg Asp His Pro Tyr Asp Leu

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Asp Ser Pro Asp Arg

115 120 125

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

130 135 140

Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser

145 150 155 160

Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys

165 170 175

Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg

180 185 190

Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val

195 200 205

Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile

210 215 220

Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

405 410 415

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

420 425 430

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

435 440 445

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

450 455 460

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

465 470 475 480

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

485 490 495

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

500 505 510

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

515 520 525

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

530 535 540

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

545 550 555 560

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

565 570

<210> 63

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C7/C8/C9 light chain aa

<400> 63

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 64

<211> 548

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C8 heavy chain aa

<400> 64

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

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

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

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

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

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

370 375 380

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

385 390 395 400

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

405 410 415

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

420 425 430

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

435 440 445

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

485 490 495

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

500 505 510

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
515 520 525

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
530 535 540

Ser Pro Gly Lys
545

<210> 65

<211> 483

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C9 heavy chain aa

<400> 65

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ser Phe Lys Asn Tyr
20 25 30

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

Cys Gly Ile Asn Trp Asn Gly Ser Leu Arg Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Leu Ile Ser Arg Asp His Ala Lys Asp Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Pro Gly Tyr Asn Thr Gly Arg Asp His Pro Tyr Asp Leu
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ser Ala Trp Ser His
115 120 125

Pro Gln Phe Glu Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser
130 135 140

Ala Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
145 150 155 160

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

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

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

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
340 345 350
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
355 360 365
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
370 375 380
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

420 425 430

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

435 440 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

450 455 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

465 470 475 480

Pro Gly Lys

<210> 66

<211> 567

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C10 heavy chain aa

<400> 66

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Gly Ile Ile Arg Lys Tyr

20 25 30

Ala Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Ala Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Asn Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Gly Ser Ala Thr Tyr Tyr Glu Ser Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Met Ala Gln Val Gln Leu Val Glu

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Glu Phe Ala Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Phe Ala Lys

180 185 190

Asn Thr Val Ser Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala

195 200 205

Ile Tyr Tyr Cys Val Ala Ser Asn Arg Gly Trp Ser Pro Ser Arg Val

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

340 345 350

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

355 360 365

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
370 375 380

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
385 390 395 400

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
405 410 415

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
420 425 430

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
435 440 445

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
450 455 460

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
465 470 475 480

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
485 490 495

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
500 505 510

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
515 520 525

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
530 535 540

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
545 550 555 560

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565

<210> 67

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C10/C11/C12/C13 light chain aa

<400> 67

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Ala Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

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

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

145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 68
<211> 698
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C11 heavy chain aa

<400> 68

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Gly Ile Ile Arg Lys Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Ala Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Asn Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Ser Ala Thr Tyr Tyr Glu Ser Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly

115 120 125

Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe
130 135 140

Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Arg Val Gly Val Gly Trp Ile Arg
145 150 155 160

Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ser Leu Ile Tyr Trp Asp
165 170 175

Asp Glu Lys His Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser

180 185 190

Lys Asp Ser Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr Leu Thr Asp Met Asp
195 200 205

Pro Val Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Ala His Arg Gly Val Asp Thr
210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

His Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys

290 295 300

Leu Met Ile Tyr Asp Val Lys Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Tyr Arg

305 310 315 320

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Tyr Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly

325 330 335

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

340 345 350

Ser Ser Thr Leu Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
485 490 495
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

500 505 510
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
515 520 525
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
530 535 540
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
545 550 555 560
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

565 570 575
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
580 585 590
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
595 600 605
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
610 615 620
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

625 630 635 640
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
645 650 655
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
660 665 670
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
675 680 685
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
690 695

<210> 69
<211> 575
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C12 heavy chain aa

<400> 69

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Gly Ile Ile Arg Lys Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Ala Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Asn Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Ser Ala Thr Tyr Tyr Glu Ser Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
130 135 140

Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr Tyr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala
145 150 155 160

Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ala Val Ser Cys Ile Ser Gly Ser Ser Gly
165 170 175

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

180 185 190

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro
195 200 205

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Ile Arg Ser Ser Ser Trp
210 215 220

Gly Gly Cys Val His Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

260 265 270

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

370 375 380

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

385 390 395 400

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

405 410 415

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

420 425 430

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

435 440 445

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

450 455 460

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

465 470 475 480

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
485 490 495
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

500 505 510
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
515 520 525
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
530 535 540
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
545 550 555 560
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

565 570 575

<210> 70
<211> 699
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> C13 heavy chain aa
<400> 70
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Gly Ile Ile Arg Lys Tyr
20 25 30
Ala Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

100 105 110

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

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

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

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

Asp Arg Asn Leu Ser Gly Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val
355 360 365

Leu Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
370 375 380
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
385 390 395 400
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
405 410 415
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
420 425 430

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

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
500 505 510
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
515 520 525
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
530 535 540
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
545 550 555 560

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
565 570 575
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
580 585 590
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

595 600 605

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

675 680 685

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

690 695

<210> 71

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGDUCA VH aa

<400> 71

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Ser Pro Leu Lys Ser Gln Arg Asp Thr Glu Asp Leu Pro

100 105 110

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

115 120 125

His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg

130 135 140

Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Asp Thr Glu Asp Val Ser

145 150 155 160

Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val

165 170 175

Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro

180 185 190

Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu Val Lys Gly Glu

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gln Gly Glu Leu Pro Ile Ser Thr Asp Ile Tyr Tyr Met Asp Val

225 230 235 240

Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 72

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGDUCA VL aa

<400> 72

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 73

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TT107 VH aa

<400> 73

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Val Leu Gly Thr Ala Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser

115

<210> 74

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TT107 VL aa

<400> 74

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Ser Ser Pro

85 90 95

Arg Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Phe Lys

100 105

<210> 75

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGJ1 VH

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Ser Gly Phe Arg Gly Gly Arg Gly His Ala Phe Asp Leu
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Ile Ser Ala Glu Asp Leu Pro Arg
115 120 125

Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His
130 135 140

Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val His Thr Phe Arg Leu
145 150 155 160

Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr Glu Asp Val Ser Gln
165 170 175

Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser
180 185 190

Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys
195 200 205

Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu Val Lys
210 215 220

<210> 76

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGJ2 VH

<400> 76

Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Arg Val Ala Arg Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

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

35 40 45

Ala Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Arg Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Lys Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Pro Gly Tyr Ser Ser Gly Arg Arg Asn Ala Leu Asp Ile

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Leu Glu Asp Leu Pro Arg

115 120 125

Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His

130 135 140

Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu

145 150 155 160

Glu Arg Glu Ser Arg Phe Thr Tyr Asn Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln

165 170 175

Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser

180 185 190

Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys

195 200 205

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

210 215 220

<210> 77

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGJ3 VH

<400> 77

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Val Ala Trp Val Arg Gln Val Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Cys Val Ile Asn Trp Asp Ala Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Val Lys Asn Ser Leu Val
65 70 75 80
Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

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

<210> 78

<211

> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGJ5 VH

<400> 78

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

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

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

180 185 190
Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys
195 200 205
Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu Val Lys
210 215 220
<210> 79
<211> 221
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ1 VH

<400> 79

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Val Ser Ile Asn Asp Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Leu Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asp Arg Lys Gly Val Gly Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Gly Asp Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Pro Gly Glu Ser Ser Gly Arg Gly His Ile Phe Asn Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Leu Glu Asp Leu Pro Arg
115 120 125

Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His
130 135 140

Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu
145 150 155 160

Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr Glu Asp Val Ser Gln
165 170 175

Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser
180 185 190

Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys
195 200 205

Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu Val Lys
210 215 220

<210> 80

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ2 VH

<400> 80

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Val Asn Ile Asn Asp Tyr
20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Asp Arg Lys Gly Val Gly Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Val Arg Asp Pro Gly Asp Thr Ser Gly Arg Gly His Ile Phe Asn Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Leu Glu Asp Leu Pro Arg
115 120 125

Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His
130 135 140

Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu
145 150 155 160

Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr Glu Asp Val Ser Gln

165 170 175

Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser
180 185 190

Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys
195 200 205

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

210 215 220

<210> 81

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> MMJ5 VH

<400> 81

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Val Asn Ile Asn Asp Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Leu Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asp Arg Lys Gly Val Gly Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Val Arg Asp Pro Gly Asp Arg Ser Gly Arg Gly His Ile Phe Asn Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Leu Glu Asp Leu Pro Arg
115 120 125

Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His
130 135 140

Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu
145 150 155 160

Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr Glu Asp Val Ser Gln
165 170 175

Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser
180 185 190

Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys

195 200 205

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

210 215 220

<210> 82

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ6 VH

<400> 82

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Val Ser Ile Asn Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Pro Gly Asp Ser Ser Gly Arg Gly Gln Ile Phe Asn Ile

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Leu Glu Asp Leu Pro Arg

115 120 125

Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His

130 135 140

Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu

145 150 155 160

Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr Glu Asp Val Ser Gln

165 170 175

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

210 215 220

<210> 83
<211> 221
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> MMJ7 VH
<400> 83
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Val Ser Ile Asn Asp Tyr
20 25 30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Arg Leu Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr Glu Asp Val Ser Gln
165 170 175

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

<210> 84
<211> 221
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> MMJ8 VH
<400> 84
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Glu

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

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

130 135 140

Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu
145 150 155 160

Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr Glu Asp Val Ser Gln
165 170 175

Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser
180 185 190

Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys

195 200 205

Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu Val Lys
210 215 220

<210> 85

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ10 VH

<400> 85

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Val Asn Ile Asn Asp Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Phe Leu Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asp Arg Lys Gly Val Gly Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Val Arg Asp Pro Gly Asp Thr Ser Gly Arg Gly His Ile Phe Asn Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Leu Glu Asp Leu Pro Arg

115 120 125

Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His

130 135 140

Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu

145 150 155 160

Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr Glu Asp Val Ser Gln

165 170 175

Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser

180 185 190

Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys

195 200 205

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

210 215 220

<210>

86

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ16 VH

<400> 86

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Val Asn Ile Asn Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Pro Gly Asp Thr Ser Gly Arg Gly His Ile Phe Asn Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Leu Glu Asp Leu Pro Arg

115 120 125

Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His

130 135 140

Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu

145 150 155 160

Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr Glu Asp Val Ser Gln

165 170 175

Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser

180 185 190

Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys

195 200 205

Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu Gly Lys

210 215 220

<210> 87

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ23 VH

<400> 87

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Val Asn Ile Asn Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu Val Lys
210 215 220

<210> 88
<211> 221
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> MMJ25 VH
<400> 88
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Val Ser Ile Asn Asp Tyr
20 25 30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Leu Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

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

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

165 170 175
Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser
180 185 190
Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys
195 200 205
Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu Val Lys
210 215 220
<210> 89
<211> 228
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220
><223> MGM1 VH
<400> 89
Gln Val Gln Leu Ala Gln Tyr Gly Gly Gly Ala Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Arg Phe Ser Leu Tyr
20 25 30
Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ser Leu Ile Glu Asn His Gly Arg Lys Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys
195 200 205
Val Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Asp
210 215 220
Leu Leu Val Lys
225

<210> 90
<211> 227
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> MGM3 VH
<400> 90
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

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

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

Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Glu Ser Asp Tyr Leu Glu Leu
210 215 220
Leu Val Lys
225

<210> 91
<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGM4 VH

<400> 91

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Phe Arg Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asn Gln Ala Ser Gly Gly Tyr Asp Asp Thr Trp Gly Thr Tyr
100 105 110

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

Ser Ser Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr
130 135 140

Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val
145 150 155 160

Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn
165 170 175

Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg
180 185 190

Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys
195 200 205

Val Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Glu Ser Asp Ser Leu Glu

210 215 220

Leu Leu Val Lys
225

<210> 92
<211> 228
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> MGM5 VH
<400> 92

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

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

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

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

<210> 93
<211> 127
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223>
MGB2 VH
<400> 93
Glu Ala Gln Val Val Asp His Gly Asn Arg Gly Arg Ala Arg Asp Leu
1 5 10 15
Glu Asp Ile Lys Lys Arg Arg Ala Arg Asp Leu Glu Tyr Glu Asp Leu
20 25 30
Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly
35 40 45
Ser Arg Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe
50 55 60

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

<210> 94
<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGB43 VH

<400> 94

Val Ala Glu Val Glu Glu His Ile Asn Lys Arg Arg Ala Arg Asp Leu
1 5 10 15

Glu Tyr Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr
20 25 30

Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val
35 40 45

Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Arg Tyr Asn

50 55 60

Glu Thr Glu Asp Val Ser Gln Thr Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg
65 70 75 80

Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys
85 90 95

Leu Tyr Tyr Lys Thr Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Phe Leu Glu
100 105 110

Leu Leu Val Lys
115

<210> 95

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGB47 VH

<400> 95

Glu Ala Glu Val Val Glu His Val Asn Lys Arg Arg Ala Arg Ala Leu
1 5 10 15

Glu Tyr Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr
20 25 30

Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val
35 40 45

Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Arg Tyr Thr

50 55 60

Glu Thr Glu Asp Val Ser Gln Thr Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg

65 70 75 80

Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys

85 90 95

Leu Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Phe Leu Glu

100 105 110

Leu Leu Val Lys

115

<210> 96

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGJ1 VL

<400> 96

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Val Arg

100 105

<210> 97

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGJ2 VL

<400> 97

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

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

<210> 98

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGJ3 VL

<400> 98

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Phe Thr Ile Arg Ser Met Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Leu Lys

100 105

<210> 99

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGJ5 VL

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 100

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ1 VL

<400> 100

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Val Ser Ala Ser Ile Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ile Glu Arg Ser

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

85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Thr Leu Arg
100 105

<210> 101
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> MMJ5 VL
<400> 101
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Ile Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Asp Arg Ser
20 25 30

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Thr Leu Arg
100 105

<210> 102
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> MMJ6 VL
<400> 102

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Ile Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ile His Arg Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Ala Leu Ile

35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Asn Leu Glu Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Thr Leu Arg
100 105

<210> 103
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> MMJ7 VL
<400> 103

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Thr Leu Arg

100 105

<210> 104

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ8 VL

<400> 104

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Thr Leu Arg

100 105

<210> 105

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ10 VL

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Thr Leu Arg

100 105

<210> 106

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ16 VL

<400> 106

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Thr Leu Arg

100 105

<210> 107

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ23 VL

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Pro Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Thr Leu Arg

100 105

<210> 108

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ25 VL

<400> 108

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Ile Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Thr Leu Arg
100 105

<210> 109

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGM1 VL

<400> 109

Ser Tyr Glu Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ala Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Glu Leu Pro Arg Thr Asp Ile
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr

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

85 90 95

Gly Gly Ala Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 110

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGM3 VL

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (61)..(61)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 110

Ser Tyr Glu Leu Ile Gln Pro Pro Ser Xaa Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Xaa Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Thr Gly Thr Lys Ala Thr Leu Phe Ile Val Gly Ala Gln Val Glu

65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asn Thr Ser Gly Gly Ser

85 90 95

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

100 105

<210> 111

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGM4 VL

<400> 111

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Val Pro Asn Thr Tyr Thr
20 25 30

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

Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Phe Ile Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Thr Ser Asp Asp His
85 90 95

Arg Gly Ala Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 112

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGM5 VL

<400> 112

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

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

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Arg Gln Ala Pro Val Val Val Ile Tyr
35 40 45

Glu Asp Val Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Thr Asn Asn Thr His

85 90 95

Arg Gly Ala Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105

<210> 113

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGJ1 LAIR1

<400> 113

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

1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val

20 25 30

His Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr

35 40 45

Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg

50 55 60

Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr

65 70 75 80

Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu

85 90 95

Val Lys

<210> 114

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGJ2 LAIR1

<

400> 114

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

1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val

20 25 30

Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Phe Thr Tyr Asn Asp Thr

35 40 45

Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg

50 55 60

Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr

65 70 75 80

Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu

85 90 95

Val Lys

<210> 115

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGJ3 LAIR1

<400> 115

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

1 5 10 15

Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln

20 25 30

Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr Glu

35 40 45

Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile

50 55 60

Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr

65 70 75 80

Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu Val

85 90 95

Lys

<210> 116

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGJ5 LAIR1

<400> 116

Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile
1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val
20 25 30

Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr
35 40 45

Glu Asp Val Ser Gln Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg
50 55 60

Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr
65 70 75 80

Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu
85 90 95

Val Lys

<210> 117

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ1 LAIR1

<400> 117

Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile
1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val
20 25 30

Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr

35 40 45

Glu Asp Val Ser Gln Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg
50 55 60
Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr
65 70 75 80
Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu
85 90 95
Val Lys

<210> 118
<211> 98
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> MMJ2 LAIR1
<
400> 118
Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile
1 5 10 15
Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val
20 25 30
Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr
35 40 45
Glu Asp Val Ser Gln Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg
50 55 60

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

<210> 119
<211> 98
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ5 LAIR1

<400> 119

Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile
1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val
20 25 30

Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr
35 40 45

Glu Asp Val Ser Gln Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg
50 55 60

Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr
65 70 75 80

Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu
85 90 95

Val Lys

<210> 120

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ6 LAIR1

<400> 120

Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile
1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val
20 25 30

Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr
35 40 45

Glu Asp Val Ser Gln Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg
50 55 60

Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr

65 70 75 80

Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu

85 90 95

Val Lys

<210> 121

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ7 LAIR1

<400> 121

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

1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val

20 25 30

Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr

35 40 45

Glu Asp Val Ser Gln Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg

50 55 60

Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr

65 70 75 80

Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu

85 90 95

Val Lys

<210> 122

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ8 LAIR1

<

400> 122

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

1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val

20 25 30

Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr

35 40 45

Glu Asp Val Ser Gln Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg

50 55 60

Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr

65 70 75 80

Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu

85 90 95

Val Lys

<210> 123

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ10 LAIR1

<400> 123

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

1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val

20 25 30

Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr

35 40 45

Glu Asp Val Ser Gln Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg

50 55 60

Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr

65 70 75 80

Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu

85 90 95

Val Lys

<210> 124

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ16 LAIR1

<400> 124

Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile
1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val
20 25 30

Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr
35 40 45

Glu Asp Val Ser Gln Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg
50 55 60

Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr
65 70 75 80

Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu
85 90 95

Gly Lys

<210> 125

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMJ23 LAIR1

<400> 125

Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile
1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val
20 25 30

Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr

35 40 45

Glu Asp Val Ser Gln Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg
50 55 60
Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr
65 70 75 80
Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu
85 90 95
Val Lys

<210> 126
<211> 98
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> MMJ25 LAIR1

<400> 126
Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile
1 5 10 15
Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val
20 25 30
Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Glu Thr
35 40 45
Glu Asp Val Ser Gln Val Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg
50 55 60

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

<210> 127
<211> 98
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGM1 LAIR1

<400> 127

Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile
1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val
20 25 30

Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Asp Thr
35 40 45

Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg
50 55 60

Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Val Tyr
65 70 75 80

Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Asp Leu Leu
85 90 95

Val Lys

<210> 128

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGM3 LAIR1

<400> 128

Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro
1 5 10 15

Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln
20 25 30

Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Ile Tyr Asn Asp Thr Glu
35 40 45

Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile
50 55 60

Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Val Tyr Tyr

65 70 75 80

Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Glu Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu Val

85 90 95

Lys

<210> 129

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGM4 LAIR1

<400> 129

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

1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val

20 25 30

Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Asp Thr

35 40 45

Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg

50 55 60

Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Val Tyr

65 70 75 80

Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Glu Ser Asp Ser Leu Glu Leu Leu

85 90 95

Val Lys

<210> 130

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGM5 LAIR1

<

400> 130

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

1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val

20 25 30

Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn Asp Thr

35 40 45

Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg

50 55 60

Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Val Tyr

65 70 75 80

Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu

85 90 95

Val Lys

<210> 131

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGB2 LAIR1

<400> 131

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

1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser Arg Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val

20 25 30

Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Lys Tyr Asn Glu Thr

35 40 45

Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg

50 55 60

Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr

65 70 75 80

Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu His Ser Asp Phe Leu Glu Leu Leu

85 90 95

Val Lys

<210> 132

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGB43 LAIR1

<400> 132

Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile
1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val
20 25 30

Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Arg Tyr Asn Glu Thr
35 40 45

Glu Asp Val Ser Gln Thr Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg
50 55 60

Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys Leu Tyr
65 70 75 80

Tyr Lys Thr Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Phe Leu Glu Leu Leu
85 90 95

Val Lys

<210> 133

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MGB47 LAIR1

<400> 133

Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile
1 5 10 15

Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val Gly Val
20 25 30

Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Arg Tyr Thr Glu Thr

35 40 45

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