(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0106032
(43) 공개일자 2020년09월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C12N 9/78* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2863 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2020-7018591
(22) 출원일자(국제) 2019년01월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년06월26일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2019/000013
(87) 국제공개번호 WO 2019/135159
국제공개일자 2019년07월11일
(30) 우선권주장
62/613,653 2018년01월04일 미국(US)

(71) 출원인
상하이 루모사 테라퓨틱스 여우시안공시
중국, 상하이 파일럿 프리트레이드 존, 퍼스트 이스트 퓨트 로드, 넘버 146, 빌딩 1, 써드 플로어, 룸3026
루모사 테라퓨틱스 캄파니 리미티드
중국 타이완 타이페이 11503 난강 디스트릭트 파크 스트리트 넘버 3-2 4에프
(72) 발명자
첸, 페이-지운
중국, 타이완, 타이페이, 11503, 난강 디스트릭트, 파크 스트리트, 넘버 3-2, 4에프
리, 슈-화
중국, 타이완, 타이페이, 11503, 난강 디스트릭트, 파크 스트리트, 넘버 3-2, 4에프
(74) 대리인
김영철, 김 순 영

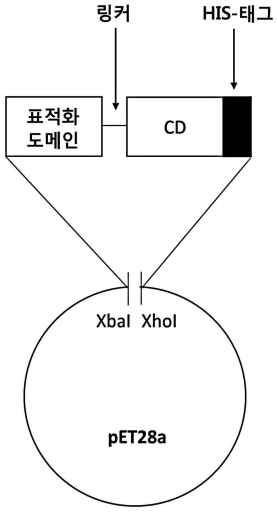
전체 청구항 수 : 총 72 항

(54) 발명의 명칭 **단일-도메인 항체-시토신 디아미나제 융합 단백질**

(57) 요 약

본 명세서는 융합 단백질, 융합 단백질의 제조방법, 및 융합 단백질을 이용하는 방법에 관한 것으로, 상기 융합 단백질은 선택적으로 펩티드 링커를 통해 연결된, 기능성 단일-도메인 항체(sdAb) 또는 그의 기능성 변이체와 시토신 디아미나제(CD) 단백질 또는 그의 기능성 변이체를 포함한다. 또한 본 명세서의 융합 단백질은 CD 활성을 갖는다. 또한 본 명세서는 상기 융합 단백질 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물 또는 제제와, 상기 융합 단백질의 의학적 이용에 관한 것이다.

대 표 도 - 도2a



(52) CPC특허분류
C12N 9/78 (2013.01)
C12Y 305/04001 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2319/21 (2013.01)
C07K 2319/33 (2013.01)
C07K 2319/70 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

식 I 또는 식 II를 포함하는 융합 단백질로서:

식 I은 N-(L)n-C; 및

식 II는 C-(L)n-N;이며,

N은 단일 도메인 항체(sdAb) 또는 그의 기능성 변이체이고, L은 펩티드 링커이고, n은 0 내지 50이고, C는 시토신 디아미나제(CD) 단백질 또는 그의 기능성 변이체인,

융합 단백질.

청구항 2

제 1 항에 있어서, n이 0인 융합 단백질.

청구항 3

제 1 항에 있어서, n이 1인 융합 단백질.

청구항 4

제 1 항에 있어서, n이 2인 융합 단백질.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 단백질이 식 I 또는 식 II로 본질적으로 구성되는(consist essentially of) 융합 단백질.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 단백질이 식 I 또는 식 II로 구성되는 융합 단백질.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 표적에 결합하며, 상기 표적은 세포막 분자, 분비된 분자 및 세포 내 분자로 구성되는 군으로부터 선택적으로 선택되는 융합 단백질.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 상기 표적은 종양-연관 항원 또는 종양-특이적 항원인 융합 단백질.

청구항 9

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서, 상기 표적은 EGFR, 5T4, A33, AFP, 베타-카테닌, BRCA1, BRCA2, C242, CCR4, CD152, CD19, CD20, CD200, CD22, CD221, CD23, CD30, CD3, CD37, CD40, CD44, CD5, CD51, CD52, CD56, CD64, CD74, CD80, CDCP1, c-KIT, COX- 2, cMET, CSF1R, CTLA-4, EGF2, ErbB2, ErbB3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, HER2, HER3, HIF-Ia, HLA-DR, IGF-IR, mTOR, NPC-1C, P53, PDGFRα, PDGFRβ, PLGF, PSA, RGMa, RoN, TNF, TP53, TPD52, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, CA-IX, αvβ3, α5β1, FAP, 당단백질 75, TAG-72, MUC16, NR-LU-13, SLAMF7, EGP40, BAFF, PRL-3, 암배 항원(CEA), 전립선-특이적 막항원, MART-1, gp100, 암-정소(CT) 항원(예컨대, NY-ESO-1, MAGE-A3, MAGE-A1), hTERT, 메소텔린, MCC, Mum-1, ERBB2IP, EpCAM, TfR, 인테그린 α6β4, HGFR, PTP-LAR, CD147, CDCP1, CEACAM6, JAM1, 인테그린 α3β1, 인테그린 αvβ3, PD-L1, AXL, CDH6, DLL3, EDNRB, EFNA4, NEPP3, EPHA2, FOLR1, LewisY, GPNMB, GUCY2C, HAVCR1, 인테그린 α, LYPD3, MUC1, NECTIN4, NOTCH3, PTK7, SLC34A2, SLC39A6, SLC44A4, SLITRK6, STEAP1, TACSTD2, TPBG, TIM-1, GD2, 및 니코

틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR)로 구성되는 군으로부터 선택되는 융합 단백질.

청구항 10

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서, 상기 표적은 EGFR, c-KIT, cMET, HER2, HER3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, IGF-IR, P53, PDGFRα, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, CA-IX, αvβ3, α5β1, MUC16, 암배 항원(CEA), 전립선-특이적 막항원, 암-정소(CT) 항원(예컨대, NY-ESO-1, MAGE-A3, MAGE-A1), 메소텔린, EpCAM, 인테그린 α6β4, CEACAM6, 인테그린 α3β1, 인테그린 αvβ3, PD-L1, AXL, CDH6, DLL3, EDNRB, EFNA4, NEPP3, EPHA2, FOLR1, LewisY, GPNMB, GUCY2C, HAVCR1, 인테그린 α, LYPD3, MUC1, NECTIN4, NOTCH3, PTK7, SLC34A2, SLC39A6, SLC44A4, SLITRK6, STEAP1, TACSTD2, TPBG, TIM-1, GD2, 및 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR)로 구성되는 군으로부터 선택되는 융합 단백질.

청구항 11

제 7 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적은 VEGFR2, EGFR, CEA, HER2, 또는 HER3인 융합 단백질.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 상기 표적은 VEGFR2인 융합 단백질.

청구항 13

제 11 항에 있어서, 상기 표적은 EGFR인 융합 단백질.

청구항 14

제 11 항 또는 제 12 항에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 28, 31, 및 34로 구성되는 군으로부터 선택되는 상보성 결정부위 1(CDR1); 서열번호 29, 32, 및 35로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2; 및 서열번호 30, 33, 및 36으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3를 포함하는 융합 단백질.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 23의 아미노산 서열(3VGR19)을 포함하는 융합 단백질.

청구항 16

제 14 항에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 24의 아미노산 서열(4VGR17)을 포함하는 융합 단백질.

청구항 17

제 14 항에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 25의 아미노산 서열(4VGR38)을 포함하는 융합 단백질.

청구항 18

제 11 항 또는 제 13 항에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 37 및 40으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1, 서열번호 38 및 41로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2, 및 서열번호 39 및 42로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3를 포함하는 융합 단백질.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 26의 아미노산 서열(VHH122)을 포함하는 융합 단백질.

청구항 20

제 18 항에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 27의 아미노산 서열(7D12)을 포함하는 융합

단백질.

청구항 21

제 11 항에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 199, 202 및 205로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1; 서열번호 200, 203 및 206으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2; 및 서열번호 201, 204 및 207로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3를 포함하는 융합 단백질.

청구항 22

제 21 항에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 69의 아미노산 서열(2D3)을 포함하는 융합 단백질.

청구항 23

제 21 항에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 70의 아미노산 서열(5F7)을 포함하는 융합 단백질.

청구항 24

제 21 항에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 71의 아미노산 서열(47D5)을 포함하는 융합 단백질.

청구항 25

제 11 항에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 208의 CDR1, 서열번호 209의 CDR2, 및 서열번호 210의 CDR3를 포함하는 융합 단백질.

청구항 26

제 25 항에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 75의 아미노산 서열(BCD090-M2)을 포함하는 융합 단백질.

청구항 27

제 11 항에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 211 및 214로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1, 서열번호 212 및 215로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2, 및 서열번호 213 및 216으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3를 포함하는 융합 단백질.

청구항 28

제 27 항에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 77의 아미노산 서열(ABS29544.1)을 포함하는 융합 단백질.

청구항 29

제 27 항에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 79의 아미노산 서열(NbCEA5)을 포함하는 융합 단백질.

청구항 30

제 1 항 또는 제 3 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 펩티드 링커가 서열번호 1, 서열번호 4, 서열번호 5, 또는 서열번호 188의 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.

청구항 31

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체가 (i) 박테리아 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체 또는 (ii) 효모 CD 또는 그의 기능성 변이체인 융합 단백질.

청구항 32

제 31 항에 있어서, 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 21, 22, 186, 및 187로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 90% 동일하거나, 적어도 91% 동일하거나, 적어도 92% 동일하거나, 적어도 93% 동일하거나, 적어도 94% 동일하거나, 적어도 95% 동일하거나, 적어도 96% 동일하거나, 적어도 97% 동일하거나, 적어도 98% 동일하거나, 적어도 99% 동일하거나, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.

청구항 33

제 32 항에 있어서, 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 21, 22, 186, 및 187로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.

청구항 34

제 32 항에 있어서, 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 21, 22, 186, 및 187로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 구성되는 융합 단백질.

청구항 35

제 31 항 또는 제 32 항에 있어서, 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체가 서열번호 21, 22, 186, 및 187로 구성되는 군으로부터 선택되는 개시 아미노산 서열의 기능성 변이체이고; 상기 개시 아미노산 서열이 서열번호 21 또는 서열번호 22인 경우, 상기 기능성 변이체가 Y84A, Y84H, T85D, T86E, M92N, M92A, M92K, M92Q, V128A, V128T, V129A, V129L, V129I, V129T, V130A, 및 V130T로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하고; 상기 개시 아미노산 서열이 서열번호 186 또는 서열번호 187인 경우, 상기 기능성 변이체가 Y85A, Y85H, T86D, T87E, M93N, M93A, M93K, M93Q, V129A, V129T, V130A, V130L, V130I, V130T, V131A, 및 V131T로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 융합 단백질.

청구항 36

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 단백질이 항-VEGFR2 sdAb 또는 그의 기능성 변이체 및 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체를 포함하는 융합 단백질.

청구항 37

제 36 항에 있어서, 상기 융합 단백질이:

(i) 서열번호 7,

(ii) 서열번호 7의 아미노산 1 내지 297,

(iii) 서열번호 9,

(iv) 서열번호 9의 아미노산 1 내지 297,

(v) 서열번호 11, 및

(vi) 서열번호 11의 아미노산 1 내지 297

로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.

청구항 38

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항 또는 제 13 항에 있어서, 상기 융합 단백질이 항-EGFR sdAb 또는 그의 기능성 변이체 및 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체를 포함하는 융합 단백질.

청구항 39

제 38 항에 있어서, 상기 융합 단백질이:

(i) 서열번호 13,

(ii) 서열번호 13의 아미노산 1 내지 297,

(iii) 서열번호 15,

(iv) 서열번호 15의 아미노산 1 내지 297,

(v) 서열번호 17, 및

(vi) 서열번호 19

로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.

청구항 40

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 단백질이 항-HER2 sdAb 또는 그의 기능성 변이체 및 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체를 포함하는 융합 단백질.

청구항 41

제 40 항에 있어서, 상기 융합 단백질이:

(i) 서열번호 72,

(ii) 서열번호 72의 아미노산 1 내지 297,

(iii) 서열번호 73,

(iv) 서열번호 73의 아미노산 1 내지 291,

(v) 서열번호 74, 및

(vi) 서열번호 74의 아미노산 1 내지 292

로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.

청구항 42

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 단백질이 항-HER3 sdAb 또는 그의 기능성 변이체 및 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체를 포함하는 융합 단백질.

청구항 43

제 42 항에 있어서, 상기 융합 단백질이:

(i) 서열번호 76, 및

(ii) 서열번호 76의 아미노산 1 내지 300

으로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.

청구항 44

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 단백질이 항-CEA sdAb 또는 그의 기능성 변이체 및 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체를 포함하는 융합 단백질.

청구항 45

제 44 항에 있어서, 상기 융합 단백질이:

(i) 서열번호 78,

(ii) 서열번호 78의 아미노산 1 내지 293,

(iii) 서열번호 80, 및

(iv) 서열번호 80의 아미노산 1 내지 296

으로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.

청구항 46

제 1 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 단백질이 적어도 하나의 T 세포 에피토프 내에 적어도 하나의 탈면역화 돌연변이를 포함하고, 상기 적어도 하나의 T 세포 에피토프가 에피토프 1(서열번호 63), 에피토프 2(서열번호 64), 에피토프 3(서열번호 65), 에피토프 4(서열번호 66), 에피토프 5(서열번호 67), 및 에피토프 6(서열번호 68)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 융합 단백질.

청구항 47

제 1 항에 있어서, 상기 융합 단백질이 서열번호 17, 19, 93 내지 185 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 서열번호 93 내지 181 중 어느 하나의 아미노산 1 내지 297로 본질적으로 구성되는(consist essentially of) 융합 단백질.

청구항 48

제 47 항에 있어서, 상기 융합 단백질이 서열번호 19, 182, 183, 184, 및 185로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 본질적으로 구성되는(consist essentially of) 융합 단백질.

청구항 49

제 1 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 융합 단백질의 유효량 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 50

암 치료를 요하는 대상의 암을 치료하는 방법으로서, 제 1 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 융합 단백질 또는 제 49 항에 따른 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 51

제 50 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 융합 단백질 또는 약학적 조성물은 비경구적으로 투여되는 방법.

청구항 52

제 50 항 또는 제 51 항에 있어서, 시토신 디아미나제에 대한 기질의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 53

제 52 항에 있어서, 상기 기질이 5-플루오로우라실의 전구약물을 포함하는 방법.

청구항 54

제 53 항에 있어서, 상기 5-플루오로우라실의 전구약물이 5-플루오로시토신(5-FC); Toca FC; 5-FC의 유사체; 및 이들의 광활성화성 화합물, 염 또는 에스테르로 구성되는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 55

제 54 항에 있어서, 상기 전구약물이 5-FC인 방법.

청구항 56

제 50 항 내지 제 55 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 대장암, 위암, 췌장암, 유방암, 기저세포암, 보웬병, 자궁경부암, 안구표면 편평상피세포암, 흑색종, 신세포암, 폐암, 방광암, 담낭암, 후두암, 간암, 갑상선암, 침샘암, 전립선암, 결장암, 두경부암, 담관암, 식도암, 골암, 자궁내막암, 난소암, 연부조직 육종, 및 메르켈세포암으로 구성되는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 57

제 50 항 내지 제 56 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 고형 종양인 방법.

청구항 58

제 57 항에 있어서, 상기 고형 종양이 대장암, 결장암, 췌장암, 또는 두경부암인 방법.

청구항 59

제 1 항 내지 제 48 항 중 어느 하나에 따른 융합 단백질을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 핵산 분자로서, 상기 핵산 분자가 선택적으로 코돈-최적화된 핵산 서열을 포함하는 핵산 분자.

청구항 60

제 59 항에 있어서, 상기 핵산 분자가 서열번호 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 195, 196, 197, 및 198로 구성되는 군으로부터 선택되는 핵산 서열로 본질적으로 구성되는(consist essentially of) 핵산 분자.

청구항 61

제 59 항 또는 제 60 항에 따른 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 62

제 61 항에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 63

제 62 항에 있어서, 상기 숙주 세포가 비포유동물 세포인 숙주 세포.

청구항 64

제 63 항에 있어서, 상기 숙주 세포가 효모 세포 또는 박테리아 세포인 숙주 세포.

청구항 65

제 64 항에 있어서, 상기 숙주 세포가 대장균 세포, 고세균 세포 또는 방선균 세포인 숙주 세포.

청구항 66

제 65 항에 있어서, 상기 숙주 세포가 이황화결합 형성을 위한 세포질 환경을 제공하는 대장균 균주인 숙주 세포.

청구항 67

제 66 항에 있어서, 상기 대장균 균주가 사이토졸 이황화결합 이성화효소의 염색체 카피(copy)를 구조적으로 발현하는 숙주 세포.

청구항 68

제 67 항에 있어서, 상기 사이토졸 이황화결합 이성화효소가 DsbC인 숙주 세포.

청구항 69

제 66 항에 있어서, 상기 대장균 균주가 SHuffle® T7, SHuffle® T7 Express, SHuffle® Express, Origami™, 또는 Rosetta-gami™인 숙주 세포.

청구항 70

제 59 항 또는 제 60 항에 따른 핵산을 숙주 세포 내에서 발현하는 것을 포함하는 융합 단백질의 제조방법.

청구항 71

제 70 항에 있어서, 상기 숙주 세포가 상기 융합 단백질의 활성, 세포질 생성, 및/또는 안정성을 개선하기 위하여 변형된 것인 방법.

청구항 72

제 71 항에 있어서, 상기 방법이 변형되지 않은 동일한 숙주 세포에 의해 생산된 융합 단백질과 비교하여 상기 융합 단백질의 활성, 세포질 생성, 및/또는 안정성이 2 배, 5 배, 10 배, 20 배, 50 배 또는 100 배 증가된 이황화결합을 갖는 융합 단백질을 생산하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2018년 1월 4일에 출원된, 미국 가출원 제 62/613,653 호를 우선권으로 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **전자적으로 제출된 서열목록에 대한 참조**

[0004] 서열목록의 정식 사본은 2019년 1월 3일에 생성되고, 크기가 385,734 bytes인, 13075_0003_SL.txt라는 이름을 갖는 파일의 ASCII 형식의 서열목록으로서 EFS-Web을 통해 전자적으로 제출된다. 이 ASCII 형식 문서에 포함된 서열목록은 본 명세서의 일부이며 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0005] **분야**

[0006] 본 발명은 융합 단백질, 융합 단백질의 제조방법, 및 융합 단백질을 이용하는 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 세포 단백질 및 시토신 디아미나제(CD) 단백질, 또는 이들의 기능성 변이체에 대한, 기능성 단일-도메인 항체(sdAb)(예컨대 VHH 또는 나노바디), 또는 그의 기능성 변이체를 포함하며, 선택적으로 펩티드 링커를 통해 연결될 수 있는 융합 단백질에 관한 것이다. 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단 또는 C-말단에, 선택적으로 펩티드 링커를 통해, 연결될 수 있다. 또한 본 발명의 융합 단백질은 CD 활성을 가진다. 본 발명은 또한 이러한 융합 단백질 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물 또는 제제와, 이러한 융합 단백질의 의학적 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] **배경**

[0008] 화학요법 약물 5-플루오로우라실(5-FU)은 암 치료에 널리 이용되어 왔으나, 5-FU의 전신요법은 심각한 독성 부작용과 관련있다. 이 작용제는 전사를 방해하여 세포성장을 억제하여 암 및 기타 증식성 질환의 치료에 유용할 수 있다. 시토신 디아미나제(CD)는 무독성 전구약물인 5-플루오로시토신(5-FC)을 세포독성제인 5-플루오로우라실로 전환시킨다. 인간 세포 내에는 CD가 없으므로 5-FC는 인간 세포에 대해 독성을 갖지 않는다. 5-플루오로시토신 전구약물과 함께 투여되는, 시토신 디아미나제 유전자는 암 유전자 요법에서 가장 널리 시험된 자살 시스템 중 하나이다. 종양 내에서 CD 유전자의 발현은, 대상의 5-FC 투여 후, 5-플루오로우라실의 국소 생산을 유도하여 종양 내 화학치료가 가능할 수 있다. 5-FC 및 CD의 투여를 병행하는 것은 종종 전신 독성과 관련있다. 따라서 증식성 질환의 치료에 있어 CD/5-FC 병용 전략을 이용하기 위한 대안적 수단이 필요하다.

[0009] 이러한 제약을 극복하기 위하여 항체-지정 효소-전구약물 요법(ADEPT)이 개발되었다. 종양-특이적 항체에 결합된, 활성화 효소를 종양세포 내로 전달한 후, 상기 효소에 의해 활성화될 때까지 불활성인 전구약물을 투여한다. 따라서, 전신 독성을 피할 수 있다.

[0010] Park 등은 TSG-6의 히알루로난 결합 도메인(Link)과 효모의 시토신 디아미나제(CD)를 포함하는 재조합 융합 단백질을 개시하였다. 이들 연구에서, BL21-Codon Plus®(DE3) RIPL 대장균 세포 내에서, GST-태그, (Gly4Ser)3 (서열번호 188) 링커와 같은 다양한 Link-CD 구조체를 발현시켰다. 가용성 단백질의 축적을 늘리기 위한 노력에도 불구하고, 발현된 단백질들은 대부분 봉입체 내에서 응집되었다. 평균적으로, 1 리터의 배양배지 당 약 500 μg/L의 정제된 단백질이 가용성 분획으로부터 회수되었다(Mol Pharm. 2009; 6(3): 801-812).

[0011] Deckert 등은 A33scFv-시토신 디아미나제 재조합 단백질을 개시하고 이의 특이적 항원 결합 및 효소 활성을 특이적인 항원 결합능과 효소 활성을 입증하였다. A33scFv-CD는 BL21 대장균 λDE3 리소겐을 사용하는 T7-RNA 중합효소-제어 박테리아 시스템에 의해 발현되었다. 융합 단백질은 약 100 μg/L의 최종 배양 수율을 갖는 봉입체로 발현되었다(British Journal of Cancer (2003) 88, 937-939).

[0012] 단일 발현 시스템 내에서 인간 항체 서열과 박테리아 효소로 구성되는 이종 단백질을 발현시키는 것은 어렵다. Coelho 등은 고수율 생산용 클론의 선택을 위해 *Pichia pastoris* 내에서 A33scFv-시토신 디아미나제 재조합 단백질의 생산을 시도하였다. 이들의 연구에서, 고생산성의 pPICZαA-형질전환 *Pichia* 클론을 선택하였으며 표적 단백질은 배양 상등액으로 분비될 수 있었다. 정제 후의 총 수율은 약 1.0 mg/L이었다(International Journal of Oncology 31: 951-957, 2007).

[0013] 이들 결과는 모두 종양-특이적 항체 또는 항원-결합 단편과 CD의 융합이 산업적 생산에 적합하지 않음을 보여준다. 그러므로, 산업적 용도에서 유망한 생산수율을 가지면서 특이적인 항원 결합 및 효소 활성을 나타내는 CD 융합 단백질이 필요하다.

발명의 내용

[0014] **요약**

[0015] 본 발명은 융합 단백질, 융합 단백질의 제조방법, 및 융합 단백질을 이용하는 방법을 제공한다. 다음은 본 발명의 비제한적인 예시적인 구현예이다.

[0016] 본 발명의 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 I 또는 식 II를 포함한다:

[0017] N-(L)n-C (식 I);

[0018] C-(L)n-N (식 II).

[0019] 여기서 N은 단일-도메인 항체(sdAb) 또는 그의 기능성 변이체이고, L은 펩티드 링커이고, n=0-50이며, C는 시토신 디아미나제(CD) 단백질 또는 그의 기능성 변이체이다.

[0020] 이러한 구현예의 일부 태양에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 I을 포함하고, 펩티드 링커의 C-말단 또는 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단은 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단에 융합된다. 예를 들어, 일부 태양에 있어서, 펩티드 링커는 존재하지 않고 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단이 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단에 융합된다. 일부 태양에 있어서, 적어도 하나의 펩티드 링커가 존재하고 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단이 펩티드 링커의 N-말단에 융합되며, 펩티드 링커의 C-말단이 다른 펩티드 링커의 N-말단 또는 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단에 융합된다.

[0021] 이러한 구현예의 다른 태양에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 II를 포함하고 펩티드 링커의 C-말단 또는 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단이 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단에 융합된다. 예를 들어, 일부 태양에 있어서, 펩티드 링커는 존재하지 않고 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단이 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단에 융합된다. 일부 태양에 있어서, 적어도 하나의 펩티드 링커가 존재하고 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단이 펩티드 링커의 N-말단에 융합되며, 펩티드 링커의 C-말단이 다른 펩티드 링커의 N-말단 또는 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단에 융합된다.

[0022] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 I로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 I이다.

[0023] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 II로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 II이다.

[0024] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 표적에 결합하며, 상기 표적은 세포막 분자, 분비된 분자, 및 세포 내 분자로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 표적은 종양-연관 항원 또는 종양-특이적 항원이다.

[0025] 일부 구현예에 있어서, 상기 표적은 EGFR, 5T4, A33, AFP, 베타-카테닌, BRCA1, BRCA2, C242, CCR4, CD152, CD19, CD20, CD200, CD22, CD221, CD23, CD30, CD3, CD37, CD40, CD44, CD5, CD51, CD52, CD56, CD64, CD74, CD80, CDCP1, c-KIT, COX-2, cMET, CSF1R, CTLA-4, EGF2, ErbB2, ErbB3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, HER2, HER3, HIF-Ia, HLA-DR, IGF-IR, mTOR, NPC-1C, P53, PDGFRα, PDGFRβ, PLGF, PSA, RGMa, RoN, TNF, TP53, TPD52, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, CA-IX, αvβ3, α5β1, FAP, 당단백질 75, TAG-72, MUC16, NR-LU-13, SLAMF7, EGP40, BAFF, PRL-3, 암배 항원(CEA), 전립선-특이적 막항원, MART-1, gp100, 암-정소(CT) 항원(예컨대, NY-ESO-1, MAGE-A3, MAGE-A1), hTERT, 메소텔린, MCC, Mum-1, ERBB2IP, EpCAM, TfR, 인테그린 α6β4, HGFR, PTP-LAR, CD147, CDCP1, CEACAM6, JAM1, 인테그린 α3β1, 인테그린 αvβ3, PD-L1, AXL, CDH6, DLL3,

EDNRB, EFNA4, NEPP3, EPHA2, FOLR1, LewisY, GPNMB, GUCY2C, HAVCR1, 인테그린 α, LYPD3, MUC1, NECTIN4, NOTCH3, PTK7, SLC34A2, SLC39A6, SLC44A4, SLITRK6, STEAP1, TACSTD2, TPBG, TIM-1, GD2, 및 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR)로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0026] 일부 구현예에 있어서, 상기 표적은 EGFR, c-KIT, cMET, HER2, HER3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, IGF-IR, P53, PDGFRα, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, CA-IX, αvβ3, α5β1, MUC16, 암배 항원(CEA), 전립선-특이적 막항원, 암-정소(CT) 항원(예컨대, NY-ESO-1, MAGE-A3, MAGE-A1), 메소텔린, EpCAM, 인테그린 α6β4, CEACAM6, 인테그린 α3β1, 인테그린 αvβ3, PD-L1, AXL, CDH6, DLL3, EDNRB, EFNA4, NEPP3, EPHA2, FOLR1, LewisY, GPNMB, GUCY2C, HAVCR1, 인테그린 α, LYPD3, MUC1, NECTIN4, NOTCH3, PTK7, SLC34A2, SLC39A6, SLC44A4, SLITRK6, STEAP1, TACSTD2, TPBG, TIM-1, GD2, 및 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR)로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0027] 일부 구현예에 있어서, 상기 표적은 VEGFR2, EGFR, CEA, HER2, 또는 HER3이다.

[0028] 일부 구현예에 있어서, 상기 표적은 VEGFR2이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 표적은 EGFR이다.

[0029] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 28, 31, 및 34로 구성되는 군으로부터 선택되는 상보성 결정부위 1(CDR1); 서열번호 29, 32, 및 35로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2; 및 서열번호 30, 33, 및 36으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3를 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 실질적으로 서열번호 28, 31, 및 34로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1; 서열번호 29, 32, 및 35로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2; 및 서열번호 30, 33, 및 36으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3를 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 28, 31, 및 34로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1; 서열번호 29, 32, 및 35로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2; 및 서열번호 30, 33, 및 36으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3로 구성된다.

[0030] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 23의 아미노산 서열(3VGR19)을 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 23의 아미노산 서열(3VGR19)로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 23의 아미노산 서열(3VGR19)로 구성된다.

[0031] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 24의 아미노산 서열(4VGR17)을 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 24의 아미노산 서열(4VGR17)로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 24의 아미노산 서열(4VGR17)로 구성된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 25의 아미노산 서열(4VGR38)을 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 25의 아미노산 서열(4VGR38)로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 25의 아미노산 서열(4VGR38)로 구성된다.

[0032] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 37 및 40으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1, 서열번호 38 및 41로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2, 및 서열번호 39 및 42로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3를 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 37 및 40으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1, 서열번호 38 및 41로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2, 및 서열번호 39 및 42로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 37 및 40으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1, 서열번호 38 및 41로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2, 및 서열번호 39 및 42로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3로 구성된다.

[0033] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 26의 아미노산 서열(VHH122)을 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 26의 아미노산 서열(VHH122)로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 26의 아미노산 서열(VHH122)로 구성된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 27의 아미노산 서열(7D12)을 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 27의 아미노산 서열(7D12)로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 27의 아미노산 서열(7D12)로 구성된다.

[0034] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 199, 202, 및 205로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1; 서열번호 200, 203, 및 206으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2; 및 서열번호 201, 204,

및 207로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 199, 202, 및 205로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1; 서열번호 200, 203, 및 206으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2; 및 서열번호 201, 204, 및 207로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 199, 202, 및 205로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1; 서열번호 200, 203, 및 206으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2; 및 서열번호 201, 204, 및 207로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3로 구성된다.

[0035] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 69의 아미노산 서열(2D3)을 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 69의 아미노산 서열(2D3)로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 69의 아미노산 서열(2D3)로 구성된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 70의 아미노산 서열(5F7)을 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 70의 아미노산 서열(5F7)로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 70의 아미노산 서열(5F7)로 구성된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 71의 아미노산 서열(47D5)을 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 71의 아미노산 서열(47D5)로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 71의 아미노산 서열(47D5)로 구성된다.

[0036] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 208의 CDR1, 서열번호 209의 CDR2, 및 서열번호 210의 CDR3을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 208의 CDR1, 서열번호 209의 CDR2, 및 서열번호 210의 CDR3로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 208의 CDR1, 서열번호 209의 CDR2, 및 서열번호 210의 CDR3로 구성된다.

[0037] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 75의 아미노산 서열(BCD090-M2)을 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 75의 아미노산 서열(BCD090-M2)로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 75의 아미노산 서열(BCD090-M2)로 구성된다.

[0038] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 211 및 214로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1, 서열번호 212 및 215로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2, 및 서열번호 213 및 216으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 211 및 214로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1, 서열번호 212 및 215로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2, 및 서열번호 213 및 216으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 211 및 214로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1, 서열번호 212 및 215로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2, 및 서열번호 213 및 216으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3로 구성된다.

[0039] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 77의 아미노산 서열(ABS29544.1)을 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 77의 아미노산 서열(ABS29544.1)로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 77의 아미노산 서열(ABS29544.1)로 구성된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 79의 아미노산 서열(NbCEA5)을 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 79의 아미노산 서열(NbCEA5)로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 태양에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 79의 아미노산 서열(NbCEA5)로 구성된다.

[0040] 일부 구현예에 있어서, 적어도 하나의 펩티드 링커가 존재하고 아미노산 서열 $(GGGGS)_n$(서열번호 1)을 포함하며, n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 일부 구현예에 있어서, 적어도 하나의 펩티드 링커가 존재하고 서열번호 4 또는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 적어도 하나의 펩티드 링커가 존재하고 아미노산 서열(GGGGS)3 (서열번호 188)을 포함한다.

[0041] 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체는 박테리아 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체 또는 효모 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체이다.

[0042] 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 21, 22, 186, 및 187로 구성되는

군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 21, 22, 186, 및 187로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 태양에 있어서, 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 21, 22, 186, 및 187로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 구성된다. 일부 태양에 있어서, 상기 CD는 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하거나, 그들로 본질적으로 구성되거나(consist essentially of), 그들로 구성된다. 일부 태양에 있어서, 상기 CD는 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하거나, 그들로 본질적으로 구성되거나(consist essentially of), 그들로 구성된다.

[0043] 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 21, 22, 186, 또는 187 중 어느 하나와 적어도 90% 동일하거나, 적어도 91% 동일하거나, 적어도 92% 동일하거나, 적어도 93% 동일하거나, 적어도 94% 동일하거나, 적어도 95% 동일하거나, 적어도 96% 동일하거나, 적어도 97% 동일하거나, 적어도 98% 동일하거나, 적어도 99% 동일하거나, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0044] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 21 또는 22의 개시 아미노산 서열을 가지는 CD 단백질의 기능성 변이체를 포함하고, 상기 기능성 변이체는 Y84A, Y84H, T85D, T86E, M92N, M92A, M92K, M92Q, V128A, V128T, V129A, V129L, V129I, V129T, V130A, 및 V130T로 구성되는 군으로부터 선택되는 개시 서열과 대비하여 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 186 또는 187의 개시 아미노산 서열을 가지는 CD 단백질의 기능성 변이체를 포함하고, 상기 기능성 변이체는 Y85A, Y85H, T86D, T87E, M93N, M93A, M93K, M93Q, V129A, V129T, V130A, V130L, V130I, V130T, V131A, 및 V131T로 구성되는 군으로부터 선택되는 개시 서열과 대비하여 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다.

[0045] 일부 구현예에 있어서, 상기 CD의 기능성 변이체는 서열번호 22, 187, 189, 190, 191, 192, 193, 및 194로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 CD의 기능성 변이체는 서열번호 22, 187, 189, 190, 191, 192, 193, 및 194로부터 선택되는 아미노산 서열로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 구현예에 있어서, 상기 CD의 기능성 변이체는 서열번호 22, 187, 189, 190, 191, 192, 193, 및 194로부터 선택되는 아미노산 서열로 구성된다.

[0046] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 항-VEGFR2 sdAb 또는 그의 기능성 변이체 및 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체를 포함한다. 이러한 구현예의 일부 태양에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 7, HIS-태그가 없는 서열번호 7 (즉, 서열번호 7의 아미노산 1 내지 297), 서열번호 9, HIS-태그가 없는 서열번호 9 (즉, 서열번호 9의 아미노산 1 내지 297), 서열번호 11, 및 HIS-태그가 없는 서열번호 11 (즉, 서열번호 11의 아미노산 1 내지 297)로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0047] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 항-EGFR sdAb 또는 그의 기능성 변이체 및 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체를 포함한다. 이러한 구현예의 일부 태양에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 13, HIS-태그가 없는 서열번호 13 (즉, 서열번호 13의 아미노산 1 내지 297), 서열번호 15, HIS-태그가 없는 서열번호 15 (즉, 서열번호 15의 아미노산 1 내지 297), 서열번호 17, 및 HIS-태그가 없는 서열번호 17 (즉, 서열번호 17의 아미노산 1 내지 297, 즉. 서열번호 19)로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0048] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 항-HER2 sdAb 또는 그의 기능성 변이체 및 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체를 포함한다. 이러한 구현예의 일부 태양에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 72, HIS-태그가 없는 서열번호 72 (즉, 서열번호 72의 아미노산 1 내지 297), 서열번호 73, HIS-태그가 없는 서열번호 73 (즉, 서열번호 73의 아미노산 1 내지 291), 서열번호 74, 및 HIS-태그가 없는 서열번호 74 (즉, 서열번호 74의 아미노산 1 내지 292)로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0049] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 항-HER3 sdAb 또는 그의 기능성 변이체 및 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체를 포함한다. 이러한 구현예의 일부 태양에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 76의 아미노산 서열 및 HIS-태그가 없는 서열번호 76 (즉, 서열번호 76의 아미노산 1 내지 300)을 포함한다.

[0050] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 항-CEA sdAb 또는 그의 기능성 변이체 및 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체를 포함한다. 이러한 구현예의 일부 태양에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 78, HIS-태그가 없는 서열번호 78 (즉, 서열번호 78의 아미노산 1 내지 293), 서열번호 80, 및 HIS-태그가 없는 서열번호 80 (즉, 서열번호 80의 아미노산 1 내지 296)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0051] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 탈면역화된 sdAb (예컨대, 하나 이상의 탈면역화 돌연변이를 갖는 sdAb의 기능성 변이체) 및/또는 탈면역화된 CD (예컨대, 하나 이상의 탈면역화 돌연변이를 갖는 CD의 기능성 변

이체)를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 에피토프 1(서열번호 63), 에피토프 2(서열번호 64), 에피토프 3(서열번호 65), 에피토프 4(서열번호 66), 에피토프 5(서열번호 67), 및 에피토프 6(서열번호 68)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 T 세포 에피토프 내에 적어도 하나의 탈면역화 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 93 내지 185로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 93 내지 185로부터 선택되는 아미노산 서열로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 93 내지 185로부터 선택되는 아미노산 서열로 구성된다.

[0052] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 93 내지 181로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 아미노산 1 내지 297을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 93 내지 181로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 아미노산 1 내지 297로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 93 내지 181로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 아미노산 1 내지 297로 구성된다.

[0053] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 실질적으로 서열번호 182 내지 185로부터 선택되는 아미노산 서열로 구성된다.

[0054] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 19의 아미노산 서열로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 19의 아미노산 서열로 구성된다.

[0055] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 19, 182, 183, 184, 및 185로부터 선택되는 아미노산 서열로 본질적으로 구성된다(consist essentially of).

[0056] 일부 태양에 있어서, 본 발명은 본 발명의 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하는 약학적 조성물 또는 약학적 제제에 관한 것이다. 일부 태양에 있어서, 상기 약학적 조성물 또는 약학적 제제는 본 발명의 적어도 하나의 융합 단백질 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함한다.

[0057] 일부 태양에 있어서, 본 발명은 암 치료를 요하는 대상의 암을 치료하는 방법으로서, 본 발명의 적어도 하나의 융합 단백질 또는 약학적 조성물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 적어도 하나의 융합 단백질 또는 상기 약학적 조성물은 비경구적으로 투여된다.

[0058] 일부 구현예에 있어서, 상기 암 치료를 요하는 대상의 암을 치료하는 방법은 시토신 디아미나제에 대한 기질의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 더 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 기질은 5-플루오로우라실의 전구약물을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 5-플루오로우라실의 전구약물은 5-플루오로시토신(5-FC), Toca FC, 5-FC의 유사체, 및 이들의 광활성화성 화합물, 염 또는 에스테르로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 대상에게 투여되는 전구약물은 5-FC이다.

[0059] 일부 구현예에 있어서, 상기 암은 대장암, 위암, 췌장암, 유방암, 기저세포암, 보웬병, 자궁경부암, 안구표면 편평상피세포암, 흑색종, 신세포암, 폐암, 방광암, 담낭암, 후두암, 간암, 갑상선암, 침샘암, 전립선암, 결장암, 두경부암, 담관암, 식도암, 골암, 자궁내막암, 난소암, 연부조직 육종, 및 메르켈세포암으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 암은 고형 종양이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 고형 종양은 대장암, 결장암, 췌장암, 또는 두경부암이다.

[0060] 일부 태양에 있어서, 본 발명은 상기 구현예들 중 어느 하나의 융합 단백질을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 핵산 분자에 관한 것이다.

[0061] 일부 태양에 있어서, 본 발명은 상기 구현예들 중 어느 하나의 임의의 융합 단백질의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체를 암호화하는 코돈-최적화된 핵산 서열을 포함하는 핵산 분자에 관한 것이다. 일부 태양에 있어서, 본 발명은 상기 구현예들 중 어느 하나의 임의의 융합 단백질의 CD 또는 그의 기능성 변이체를 암호화하는 코돈-최적화된 핵산 서열을 포함하는 핵산 분자에 관한 것이다.

[0062] 일부 구현예에 있어서, 상기 핵산 분자는 서열번호 8의 핵산 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 핵산 분자는 서열번호 10의 핵산 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 핵산 분자는 서열번호 12의 핵산 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 핵산 분자는 서열번호 14의 핵산 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 핵산 분자는 서열번호 16의 핵산 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 핵산 분자는 서열번호 18의 핵산 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 핵산 분자는 서열번호 20의 핵산 서열을 포

함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 핵산 분자는 서열번호 195의 핵산 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 핵산 분자는 서열번호 196의 핵산 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 핵산 분자는 서열번호 197의 핵산 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 핵산 분자는 서열번호 198의 핵산 서열을 포함한다.

[0063] 일부 태양에 있어서, 본 발명은 상기 구현예들 중 임의의 융합 단백질을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터에 관한 것이다.

[0064] 일부 태양에 있어서, 본 발명은 상기 구현예들 중 임의의 융합 단백질을 암호화하는 벡터 또는 핵산을 포함하는 숙주 세포에 관한 것이다.

[0065] 일부 태양에 있어서, 본 발명은 상기 구현예들 중 어느 하나에 따른 융합 단백질 제조방법에 관한 것으로, 상기 방법은 숙주 세포 내에서 상기 융합 단백질을 암호화하는 핵산을 발현하는 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 숙주 세포는 이황화결합을 갖는 단백질의 활성, 세포질 생성, 및/또는 안정성을 개선하기 위하여 변형된 것이다.

[0066] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질 제조방법은 동일한 숙주 세포의 변형되지 않은 버전에 의해 생산된 융합 단백질과 비교하여 융합 단백질의 활성, 세포질 생성, 및/또는 안정성이 2 배, 5 배, 10 배, 20 배, 50 배, 및 100 배로부터 선택된 양만큼 증가된 이황화결합을 갖는 융합 단백질을 생산한다.

[0067] 일부 구현예에 있어서, 상기 숙주 세포는 비포유동물 세포이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 숙주 세포는 효모 세포 또는 박테리아 세포이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 숙주 세포는 대장균 세포, 고세균 세포, 또는 방선균 세포이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 숙주 세포는 이황화결합 형성을 위한 세포질 환경을 제공하는 대장균 균주이다. 일부 태양에 있어서, 상기 세포질 환경은 티오레독신 및/또는 글루타티온 경로를 최적화하고/하거나 사이토졸 이황화결합 이성화효소를 발현함으로써 달성된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 숙주 세포는 사이토졸 이황화결합 이성화효소의 염색체 카피(copy)를 구조적으로 발현하는 대장균 균주이다. 이러한 구현예의 일부 태양에 있어서, 상기 사이토졸 이황화결합 이성화효소는 DsbC이다. 일부 태양에 있어서, 상기 대장균 균주는 SHuffle® T7, SHuffle® T7 Express, SHuffle® Express, Origami™, 또는 Rosetta-gami™이다.

도면의 간단한 설명

[0068] **도면의 간단한 설명**

도면들은 단지 본 발명의 예시적 구현예들을 묘사하며, 따라서, 그의 범위를 제한하지 않는다.

도 1A는 전체-항체-CD-CD 융합 단백질의 단백질 구조를 보여준다. 도 1B는 포유동물 세포 내에서 발현된 전체-항체-CD 융합 단백질의 단백질 구조와 발현 프로필을 보여준다.

도 2A는 항원-표적 도메인-CD 융합 단백질의 벡터 구조를 보여준다. 도 2B는 시험된 융합 단백질들의 발현 프로필과 기능분석 결과를 요약한 것이다; v = 확인됨; N/D = 검출되지 않음; N/A = 해당사항 없음. 도 2C 및 도 2D는 본 발명의 여러 VHH-CD 융합 단백질들의 발현 프로필을 보여준다: I0: 유도 전의 대장균 배양액. I5: 유도 5 시간 후의 대장균 배양액. 사이토졸(C): 세포 용해물의 가용성 분획. 봉입체(I): 세포 용해물의 불용성 분획. M: 마커.

도 3은 소규모 정제로부터의 여러 sdAb-CD 융합 단백질들의 SDS-PAGE 분석을 보여준다. M = 마커.

도 4A 및 도 4B는 여러 sdAb-CD 융합 단백질들의 크기-배제 크로마토그래피 분석을 보여준다.

도 5A 및 도 5B는 여러 sdAb-CD 융합 단백질들의 시토신 디아미나제(CDase) 활성을 보여준다.

도 6A 및 도 6B는 sdAb-CD 융합 단백질들의 인간 VEGFR2 및 인간 EGFR(도 6A), 그리고 인간 HER2, HER3 및 CEA(도 6B)에 대한 결합 능력을 보여주는 ELISA 분석을 보여준다. OD = 광학밀도.

도 7A 및 도 7B는 adAb-CD 융합 단백질 3VGR19-CD-H(도 7A) 및 7D12-CDome3(도 7B)의 대규모 정제로부터의 정제 프로필을 보여준다. LS = 저속 상등액; F1 = Ni Sepharose 컬럼의 통과액 1; F2 = Ni-Sepharose 컬럼의 통과액 2; M = 마커; Q1 = 제1 Q-Sepharose 컬럼; Q2 = 제2 Q-Sepharose 컬럼; QF1 = 제1 Q-Sepharose 컬럼의 통과액; QF2 = 제2 Q-Sepharose 컬럼의 통과액; X1 = 분획 1; X2 = 분획 2.

도 8은 SHuffle® T7 Express 및 T7 Express 세포 내에서 sdAb-CD (3VGR19-CD) 융합 단백질들의 발현 프로필을

보여준다. S = 상등액(사이토졸); P = 펠릿(봉입체); M = 마커; I_0 = 유도 전의 대장균 배양액; I_5 = 유도 5 시간 후의 대장균 배양액. 융합 단백질에 해당하는 밴드를 화살표로 표시하였다.

도 9A(MDA-MB-231) 및 도 9B(A431)는 항원-발현 세포 내에서 본 발명의 융합 단백질들의 세포-기반 세포독성 분석 결과를 보여준다.

도 10A는 EGFR-발현 세포 내에서 융합 단백질 CDoem3-H 및 7D12-CDoem3-H의 세포-기반 세포독성 분석 결과를 보여준다. 도 10B는 EGFR-발현 세포 내에서 융합 단백질 CDoem3 및 7D12-CDoem3의 세포-기반 세포독성 분석 결과를 보여준다. NP = 음성 단백질 대조군(CDoem3-H).

도 11A는 5-플루오로시토신(5-FC)과 조합하여 7D12-CDoem3-H 및 7D12-CDoem3를 투여한 후 A431 이종이식 모델의 종양 성장곡선을 보여주고; 도 11B는 5-FC와 조합하여 7D12-CDoem3-H 및 7D12-CDoem3를 투여한 후 A431 이종이식 모델의 종양 중량을 보여준다.

도 12는 7D12-CDoem3-H의 단일 돌연변이 변이체에 대한 발현 프로필과 기능분석 결과를 보여준다.

도 13A 및 도 13B는 7D12-CDoem3-H의 다중-돌연변이 변이체의 발현 프로필과 기능분석 결과를 보여준다.

도 14는 7D12-CDoem3 및 7D12-CDoem3 변이체의 T 세포 증식 및 IL-2 ELISpot 반응을 요약한 것이다.

도 15는 인간 EGFR에 대한 7D12-CDoem3 및 7D12-CDoem3 변이체의 시토신 디아미나제 활성 및 결합 능력을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0069] **구체적인 설명**

[0070] 본 발명은 시토신 디아미나제(CD) 또는 그의 기능성 변이체와 함께 단일-도메인 항체(sdAb) 또는 그의 기능성 변이체를 포함하는 이중-기능성 융합 단백질들을 제공한다. 상기 융합 단백질은 상업적 이용에 적합한 우수한 생물학적 활성과 우수한 수율(예컨대, 약 1 g/L)로 본 명세서에 기재된 방법을 이용하여 제조된다. 본 발명의 융합 단백질들은 대장균 내에서 높은 수율로 사이토졸 단백질로 발현될 수 있으며, 상기 단백질 안정성은 세포질 내에서 이황화결합의 형성을 최적화하기 위하여 변형된 대장균 균주 내에서 추가로 개선될 수 있다. 또한 본 명세서에서 암 및 기타 증식성 질환의 치료에 있어 본 발명의 융합 단백질을 사용하는 조성물과 방법을 제공한다.

[0071] 본 발명에 따른 다양한 sdAb-CD 융합 단백질들은 안정적이며 암 세포에 대해 독성 효과를 가짐이 확인되었다. SDS-PAGE에 의해 가용성 단백질을 검출하였으며 융합 단백질들의 상대적으로 높은 순도가 SEC-HPLC에 의해 확인되었다. 융합 단백질의 CD 부분과 sdAb 부분 모두 생성된 모든 융합 단백질들 내에서 원래의 기능을 유지하였다. 5-FC에서 5-FU로의 전환 분석에 의해 CD 활성을 검증하였고 인간 VEGFR2, EGFR, HER3, HER2, 또는 CEA에 대한 융합 단백질의 결합을 ELISA로 확인하였다. 암 세포주에 대한 세포독성 시험을 통해, sdAb-CD 융합 단백질들이 VEGFR2 및 EGFR를 표적으로 하여 결합할 수 있고 무독성의 5-FC를 독성의 5-FU로 전환하여, 항원 발현 암 세포를 사멸시킬 수 있음이 입증되었다. A431 마우스 이종이식 모델에서, sdAb-CD 융합 단백질들은 종양 성장을 억제(inhibiting)하고 억제(suppressing)하는 기능을 가짐이 입증되었다.

[0072] 본 명세서에 기재된 방법을 사용한 본 발명의 여러 융합 단백질의 발현은 상업적 이용에 적합한 우수한 생물학적 활성과 우수한 수율(예컨대, 약 1 g/L)을 가진 융합 단백질을 초래하였다.

[0073] 본 발명은 또한 안정적 생산이 가능하며 CD 활성 및 항원-결합 활성이 검증된 탈면역화된 sdAb-CD 융합 단백질을 제공한다.

[0074] 명시되지 않았거나 문맥상 분명하지 않은 경우, 본 명세서에서 사용되는, 용어 "또는"은 포괄적인 의미로 이해된다. 명시되지 않았거나 문맥상 분명하지 않은 경우, 본 명세서에서 사용되는, 용어 "하나(a)", "하나(an)" 및 "그(the)"는 단수 또는 복수로 이해될 수 있다.

[0075] 또한, 본 명세서에서 사용되는 "및/또는"은 두 특징 또는 성분이 단독으로 또는 함께 존재함을 명시하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 본 명세서에서 예컨대 "A 및/또는 B"에서 쓰인 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A"(단독), 그리고 "B"(단독)을 포함함을 의미한다.

[0076] 명시되지 않았거나 문맥상 분명하지 않은 경우, 본 명세서에서 사용되는, 용어 "약"은 당해 기술분야에서 일반

적인 허용 범위 이내, 예를 들어 평균(예컨대, 언급된 값)의 2 표준편차 이내로 이해된다. "약"은 언급된 값의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05%, 또는 0.01% 이내로 이해될 수 있다. 문맥상 명확하지 않은 경우, 본 명세서에서 제시된 모든 수치는 용어 "약"에 의해 수식된다.

[0077] 본 명세서에서 제공되는 임의의 조성물 또는 방법은 본 명세서에서 제공되는다른 조성물 및 방법 중 임의의 하나 이상과 함께 조합될 수 있다.

[0078] 효소의 "활성"은 반응을 촉매하는 능력, 즉 "기능"의 척도이고, 반응의 생성물이 생산되는 속도로 표현될 수 있다. 예를 들어, 효소 활성은 단위 시간당 또는 단위 효소당 생산되는 생성물의 양(예컨대, 농도 또는 중량)으로, 또는 친화도 또는 해리상수의 관점에서 표현될 수 있다. 본 명세서에서 서로 교환 가능하게 사용되는, "시토신 디아미나제 활성", "시토신 디아미나제의 생물학적 활성", 또는 "시토신 디아미나제의 기능적 활성"은, 표준 기술에 따라 생체 내 또는 생체 외에서 결정되는, CD 또는 그의 기능성 변이체, 또는 본 발명의 융합 단백질에 의해 영향을 미치는 CD 기질에 대한 활성을 의미한다. CD 활성을 측정하기 위한 분석 방법은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, CD 활성은 5-FC가 5-FU로 또는 시토신이 우라실로 전환되는 속도를 결정하여 측정될 수 있다. 5-FC, 5-FU, 시토신, 및 우라실의 검출은 실시예에 기재된 방법에 따라, 크로마토그래피, 및/또는 당해 기술분야에 공지된 다른 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0079] 본 발명에서, "본질적으로 구성된(consisting essentially of)" 또는 "본질적으로 구성된다(consists essentially of)"는 언급된 것의 기본적인 또는 새로운 특징이 언급된 것보다 많은 것의 존재로 인해 변화하지 않는 한 언급된 것보다 많은 것이 존재할 수 있음을 의미하나, 종래기술의 구현예는 배제한다. 예를 들어, 언급된 서열로 "실질적으로 구성되는" 폴리펩티드/단백질 또는 핵산 서열은 언급된 서열의 생물학적 활성을 파괴하지 않는, 각각 하나 이상의 추가적인 아미노산 또는 핵산을 포함할 수 있다.

[0080] 본 명세서에서 사용되는, "융합 폴리펩티드" 또는 "융합 단백질"은 동일한 단백질 내에 자연적으로 존재하지 않는 둘 이상의 다른 폴리펩티드 또는 그의 활성 단편을 포함하는 단백질을 의미한다. 융합 단백질은 단일한 연속적인 폴리펩티드 골격을 가지며, 선택적으로 둘 이상의 다른 폴리펩티드 사이에 펩티드 링커를 가진다. 융합 단백질은 종래의 분자생물학 기술을 이용하여 둘 이상의 유전자가 하나의 핵산 서열 내로 인 프레임하게 연결되도록 한 후, 상기 핵산을 적절한 숙주 세포 내에서 융합 단백질이 생산되는 조건 하에 발현시킴으로써 제조할 수 있다.

[0081] 본 명세서에서 사용되는, "기능성 변이체"는 폴리펩티드 또는 단백질과 실질적인 또는 상당한 서열 동일성을 가지면서 적어도 하나의 생물학적 활성을 보유하는 폴리펩티드 또는 단백질의 변이체를 의미한다. 폴리펩티드 또는 단백질의 기능성 변이체는 본 발명의 관점에서 당해 기술분야에 공지된 수단에 의해 제조할 수 있다. 기능성 변이체는 폴리펩티드 또는 단백질의 아미노산 서열에 대하여 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 변형은 예를 들어, 폴리펩티드 또는 단백질의 열 안정성을 개선하거나, 기질 특이성을 변화시키거나, 최적 pH를 변화시키거나, 면역원성을 감소시키는 등에 의해, 상기 폴리펩티드 또는 단백질의 하나 이상의 물리화학적 성질을 변화시킨다. 일부 구현예에 있어서, 상기 변형은 폴리펩티드 또는 단백질의 생물학적 활성을 파괴하거나 없애지 않는 범위에서, 상기 폴리펩티드 또는 단백질의 생물학적 활성 중 하나 이상을 변화시킨다.

[0082] 본 발명의 일부 구현예에 의하면, 폴리펩티드 또는 단백질의 기능성 변이체는 해당 폴리펩티드 또는 단백질의 생물학적 활성에 큰 영향을 미치지 않는, 해당 폴리펩티드 또는 단백질에 대한 하나 이상의 아미노산 치환, 바람직하게는 보존적 아미노산 치환을 포함한다. 보존적 아미노산 치환은 염기성 아미노산 군(아르기닌, 리신, 및 히스티딘) 내에서의 아미노산 치환, 산성 아미노산 군(글루탐산 및 아스파르트산) 내에서의 아미노산 치환, 극성 아미노산 군(글루타민 및 아스파라긴) 내에서의 아미노산 치환, 소수성 아미노산 군(류신, 이소류신, 및 발린) 내에서의 아미노산 치환, 방향족 아미노산 군(페닐알라닌, 트립토판 및 티로신) 내에서의 아미노산 치환, 및 소형 아미노산 군(글리신, 알라닌, 세린, 트레오닌, 및 메티오닌) 내에서의 아미노산 치환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한 비표준 또는 비천연 아미노산(예컨대, 4-히드록시프롤린, 6-N-메틸 리신, 2-아미노이소부티르산, 이소발린, 및 알파-메틸 세린)이 폴리펩티드 또는 단백질의 표준 아미노산 잔기를 치환하는 데 사용될 수 있다.

[0083] 본 발명의 일부 구현예에 의하면, 폴리펩티드 또는 단백질의 기능성 변이체는 상기 폴리펩티드 또는 단백질에 대하여 하나 이상의 아미노산의 결실 및/또는 삽입을 포함한다. 예를 들어, CD의 기능성 변이체는 CD에 대하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 그 이상의 아미노산의 결실 및/또는 삽입을 포함할 수 있다. 예를 들어, sdAb의 기능성 변이체는

sdAb에 대하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 그 이상의 아미노산의 결실 및/또는 삽입을 포함할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, sdAb의 기능성 변이체는 sdAb의 골격 부위(FR)에 대하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 그 이상의 아미노산의 결실 및/또는 삽입을 포함할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 폴리펩티드 또는 단백질의 기능성 변이체는 첫 번째 메티오닌의 결실을 포함한다.

[0084] 본 발명의 일부 구현예에 의하면, 폴리펩티드 또는 단백질의 기능성 변이체는 모단백질에 대한 치환 및 결실 및/또는 삽입을 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 치환은 보존적 치환이고/이거나 상기 결실 및/또는 삽입은 소규모 결실 및/또는 소규모 삽입이다.

[0085] 본 명세서에서 사용되는, "단일 도메인 항체", "sdAb", "sdAb 단백질", "VHH(중쇄 항체의 가변 도메인)", 및 "나노바디"는 서로 교환 가능하게 사용된다. 본 명세서에서 사용되는, "CD", "CDase", 및 "CD 단백질"은 서로 교환 가능하게 사용된다.

[0086] 둘 이상의 핵산 또는 폴리펩티드와 관련하여, 용어 "동일" 또는 퍼센트 "동일성"은, 임의의 보존적 아미노산 치환을 서열 동일성의 일부로서 간주하지 않고, 최대한 일치하도록 비교되고 정렬될 때(필요한 경우, 갭을 도입하여), 둘 이상의 서열 또는 부서열이 동일하거나 지정된 백분율 값에 해당하는 동일한 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기를 가지는 것을 의미한다. 용어 "실질적으로 동일"은 아래에 기술한 디폴트 변수로 BLAST 또는 BLAST 2.0 서열 비교 알고리즘을 이용하거나, 수동 정렬 및 육안 검사에 의해 측정하였을 때 둘 이상의 서열 또는 부서열이 지정된 백분율 값(예컨대, 최대한 일치하도록 비교되고 정렬될 때 비교 범위 또는 지정된 부위에 대하여, 특정한 부위 전반적으로 적어도 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 그 이상의 동일성)에 해당하는 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드 잔기를 가지는 것을 의미한다. 상기 정의는 결실 및/또는 첨가를 가지는 서열과 치환을 가지는 서열을 포함한다. 아래에서 기술한 바와 같이, 알고리즘은 갭 등을 고려할 수 있다. 명시하지 않은 경우, 동일성 또는 실질적 동일성은 참조 서열의 전체 길이에 대하여 결정된다. 명시된 경우, 동일성은 적어도 약 10 아미노산 또는 뉴클레오티드의 길이, 적어도 약 25 아미노산 또는 뉴클레오티드의 길이, 또는 50 내지 100 아미노산 또는 뉴클레오티드의 길이인 부위에 대하여 결정될 수 있다.

[0087] 퍼센트 동일성은 서열 비교 소프트웨어 또는 알고리즘을 이용하거나 육안 검사에 의해 결정될 수 있다. 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열의 정렬을 얻는 데 이용할 수 있는 다양한 알고리즘 및 소프트웨어가 당해 기술분야에 공지되어 있고(예컨대, Karlin et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:2264-2268, Karlin et al.에서 수정된 바와 같이, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:5873-5877), NBLAST 및 XBLAST 프로그램에 포함된다(Altschul et al., 1991, Nucleic Acids Res., 25:3389-3402 참조). 일부 구현예에 있어서, Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402에 기재된 Gapped BLAST, BLAST-2, WU-BLAST-2(Altschul et al., 1996, Methods in Enzymology, 266:460-480), ALIGN, ALIGN-2(Genentech, South San Francisco, Calif.), 또는 MegAlign(DNASTAR)을 이용할 수 있다.

[0088] 단백질 또는 핵산을 서술하는 데 사용되는 용어 "분리된"은, 자연적인 환경에서 존재하는 다른 성분이 실질적으로 존재하지 않는 분자를 의미한다. 예컨대, 분리된 단백질은 그것이 유래한 세포원 또는 조직원으로부터 세포 물질 또는 다른 단백질이 실질적으로 존재하지 않는다. 용어 "분리된"은 또한 분리된 단백질이 약학적 조성물로서 투여될 수 있을 정도로 충분히 순수하거나, 적어도 70~80% (w/w) 순수하거나, 보다 바람직하게는, 적어도 80~90% (w/w) 순수하거나, 더욱 바람직하게는, 90~95% 순수하거나; 및, 가장 바람직하게는, 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% (w/w) 순수한 제제를 의미한다.

[0089] 본 명세서에서 사용되는, 데이터의 비교와 관련한 "참조"는 비교의 기준을 의미한다.

[0090] 본 명세서에서 사용되는, "특이적 결합"은 어떤 물질(예컨대, sdAb 또는 그의 기능성 변이체)이 분자(예컨대, VEGFR2, EGFR)를 인식하고 결합하지만, 시료 내의 다른 분자들, 예를 들어, 생물학적 시료 내의 다른 분자들을 실질적으로 인식하고 결합하지 않는 것을 의미한다. 예를 들어, 특이적으로 결합하는 두 분자는 생리학적 조건하에서 비교적 안정한 복합체를 형성한다. 특이적 결합은, 일반적으로 친화도가 낮고 결합 부위의 수가 중간 정도 내지 다수인 비특이적 결합과 달리, 친화도가 높고 결합 부위의 수가 소수 내지 중간 정도인 것을 특징으로 한다. 본 명세서에서 사용되는, 용어 "~에 특이적으로 결합한다" 또는 "~에 대하여 특이적"은 생물학적 분자를 유도하는 이종 분자집단 존재 하에 표적의 존재를 결정하는, 표적과 항체(예컨대, sdAb 또는 그의 기능성 변이체) 사이의 측정 가능하고 재현성 있는 상호작용을 의미한다. 예를 들어, (에피토프일 수 있는) 표적에 특이적

으로 결합하는 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 다른 표적들에 결합하는 것 보다 더 높은 친화도, 친화성으로, 보다 쉽게, 및/또는 더 오랜 시간 동안 해당 표적에 결합하는 sdAb 또는 그의 기능성 변이체이다. 일부 구현예에 있어서, sdAb 또는 그의 기능성 변이체와 무관한 표적 사이의 결합의 정도는, 예를 들어, 방사면역 분석(RIA)에 의해 측정하였을 때 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 해당 표적에의 결합의 약 10% 미만이다. 일부 구현예에 있어서, 표적에 특이적으로 결합하는 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 해리상수(K_D)는 < $1x10^{-6}$ M, < 1×10^{-7} M, < 1×10^{-8} M, < $1x10^{-9}$ M, < $1x10^{-10}$ M, < $1x10^{-11}$ M, < 1×10^{-12} M이다. 일부 구현예에 있어서, sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 다른 종들로부터의 단백질에서 보존되는 단백질 상의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에 있어서, 특이적 결합은 배타적 결합(즉, 하나의 단백질에만 결합할 수 있다)을 포함할 수 있으나, 그래야만 하는 것은 아니다.

[0091] 본 명세서에서 사용되는, "대상"은 인간 또는 비인간 포유동물, 예컨대 소과 동물, 말과 동물, 개과 동물, 양과 동물 또는 고양이과 동물을 포함하는 포유동물일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0092] 본 명세서에서 제공된 범위는 속기이므로 해당 범위 내의 모든 값을 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 1 내지 50의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50으로부터 선택되는, 정수가 아닌 수를 포함하는 임의의 수, 수의 조합, 또는 부분적 범위를 포함하는 것으로 이해된다.

[0093] 용어 "종양(tumor)" 또는 "종양(neoplasm)"은 종양 세포를 포함하는 비정상적인 조직 덩어리를 의미한다. 종양(neoplasm)과 종양(tumor)은 양성, 전악성, 또는 악성일 수 있다.

[0094] 용어 "암" 또는 "악성 종양"은 통제되지 않은 성장, 인접 조직으로의 침투, 및 때로는 신체의 다른 부위로의 전이를 보이는 세포를 의미한다. 이는 혈액암과 림프암을 포함한다.

[0095] 용어 "결합 친화도"는 일반적으로 분자(예컨대, sdAb)의 단일 결합 부위와 그의 결합 파트너(예컨대, 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총합의 강도를 의미한다. 달리 명시하지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는, "결합 친화도", "~에 결합한다", 또는 "~에 결합"은 결합 쌍(예컨대, 항체의 Fab 단편과 항원)의 구성원들 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 고유한 결합 친화도를 의미한다. 분자 X의 그 파트너 Y에 대한 친화도는 일반적으로 해리상수(K_D)로 표현될 수 있다. 친화도는 본 명세서에 기재된 방법을 포함하는, 당해 기술분야에 공지된 일반적 방법에 의해 측정할 수 있다. 친화도가 낮은 항체는 일반적으로 항체에 느리게 결합하고 쉽게 해리되는 경향이 있는 반면, 친화도가 높은 항체는 일반적으로 항원에 빠르게 결합하고 더 오랫동안 결합된 상태를 유지한다. 결합 친화도를 측정하는 다양한 방법이 당해 기술분야에 공지되어 있으며, 이들 중 어느 방법도 본 발명의 목적을 위해 사용할 수 있다. 결합 친화도, 예컨대 결합 강도를 측정하기 위한 구체적인 설명적이고 옛적인 구현예를 아래에서 설명한다.

[0096] 배경기술과 본 명세서 전체에 걸쳐 다양한 문헌, 아티클(articles), 및 특허가 인용 또는 기재되어 있으며; 이들 참고문헌 각각은 그 전체가 참조로서 본 명세서에 포함된다. 본 명세서에 포함된 문헌, 동작, 물질, 장치, 아티클 등에 대한 논의는 본 발명의 내용을 제공하기 위한 목적으로 한다. 이러한 논의는 개시된 또는 청구된 임의의 발명과 관련하여 임의의 또는 모든 내용들이 종래기술의 일부를 형성한다는 것을 인정하는 것은 아니다.

[0097] 본 발명은 식 (I) 또는 식 (II)를 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0098] N-(L)n-C (식 I);

[0099] C-(L)n-N (식 II);

[0100] 여기에서 N은 단일-도메인 항체(sdAb) 또는 그의 기능성 변이체이고, L은 펩티드 링커이고 n=0 내지 50이고, C는 시토신 디아미나제(CD) 단백질 또는 그의 기능성 변이체이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 I로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 I로 구성된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 II로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 II로 구성된다.

[0101] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 I을 포함하고 펩티드 링커의 C-말단 또는 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단이 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단에 융합된다. 예를 들어, 일부 태양에 있어서, 펩티드 링커는 존재하지 않고 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단이 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의

N-말단에 융합된다. 일부 태양에 있어서, 펩티드 링커가 존재하고 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단이 펩티드 링커의 N-말단에 융합되며, 펩티드 링커의 C-말단이 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단에 융합된다.

[0102] 다른 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 II를 포함하고 펩티드 링커의 C-말단 또는 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단이 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단에 융합된다. 예를 들어, 일부 태양에 있어서, 펩티드 링커는 존재하지 않고 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단이 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단에 융합된다. 일부 태양에 있어서, 펩티드 링커가 존재하고 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단이 펩티드 링커의 N-말단에 융합되며, 펩티드 링커의 C-말단이 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단에 융합된다.

[0103] **본 발명의 융합 단백질의 예시적인 단일-도메인 항체**

[0104] sdAb는 3 개의 상보성 결정부위(CDR)를 갖는 단일 가변 도메인를 가지는 단일 사슬을 포함한다. 단일-도메인 항체는 통상적으로 중쇄만 있는 낙타과 항체(HcAb)의 가변 단편, 즉 중쇄-항체의 중쇄의 가변 도메인, VHH를 포함한다. 일부 VHH 폴리펩티드는 Nanobody®(Nb; Ablynx)라는 이름의 상표로 등록되어 있다. 그러나, 본 발명에서, 용어 나노바디의 사용은 단일-도메인 항체를 Ablynx에서 제공하는 Nanobody®로 제한하지 않는다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 낙타, 알파카, 또는 라마의 중쇄만 있는 IgG 부류 항체들로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 CDR 그래프트화에 의해 생성된 변형 폴리펩티드이다. 예를 들어, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 낙타과 유래 sdAb의 CDR 부위의 전부 또는 일부를 원하는 표적을 갖는 다른 공지된 항체의 CDR 부위로 대체하여 생성된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 상어에서 발견되는 중쇄만 있는 항체의 재조합 유도체이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 당해 기술분야에서 잘 알려진 기술을 이용하여 합성적으로 생성된다. 일부 구현예에 있어서, sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 인간 sdAb이다(Domantis, Inc., Waltham, Mass.; 예컨대, 미국특허 제 6,248,516 B1 호 참조).

[0105] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 낙타과 유래의 인간화된 VHH이다. 본 명세서에서 사용되는, 용어 "인간화된" sdAb는 자연적으로 존재하는 VHH 서열의 아미노산 서열 중 하나 이상의 아미노산 잔기를 종래의 인간 유래 4쇄 항체의 VH 도메인의 해당 위치에 존재하는 하나 이상의 아미노산 잔기로 대체한 sdAb를 의미한다. 이러한 치환은 당해 기술분야에서 잘 알려진 방법에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, sdAb의 골격 부위(FR)는 인간 가변 FR로 대체될 수 있다.

[0106] 상기 CDR은 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 에피토프 인식에 있어 일차적으로 중요하다. 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체가 동족성 에피토프를 인식하고 결합하는 것을 방해하지 않고 상기 CDR을 구성하는 아미노산 잔기를 변화시킬 수 있다. 예를 들어, 표적 에피토프의 인식에 영향을 미치지 않으면서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 에피토프에 대한 결합 친화도를 증가시키는 변화가, 가해질 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 변화는 보존적 아미노산 치환 및/또는 소규모 결실 또는 소규모 삽입이다.

[0107] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 중쇄만 있는 IgG 부류 항체들 중 어느 하나의 가변 도메인을 포함한다. 상기 단일 가변 도메인은 3 개의 상보성 결정부위(CDR)를 포함한다. sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4의 (일반적) 구조를 가지는 면역글로불린 및/또는 폴리펩티드이며, 여기에서 FR1, FR2, FR3, 및 FR4는 각각 골격 부위 1, 2, 3, 및 4를 의미하고, CDR1, CDR2 및 CDR3는 각각 상보성 결정부위 1, 2, 및 3을 의미한다. sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 아미노산 잔기의 넘버링은 Kabat 등("Sequence of proteins of immunological interest," US Public Health Services, NIH Bethesda, Md., Publication No. 91)이 제시한 VH 도메인에 대한 일반적 넘버링을 따른다. 이러한 넘버링에 따르면, sdAb의 FR1은 위치 1 내지 30의 아미노산 잔기를 포함하고, sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 상보성 결정부위 1(CDR1)은 위치 31 내지 35의 아미노산 잔기를 포함하며, sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 FR2는 위치 36 내지 49의 아미노산을 포함하고, sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 CDR2는 위치 50 내지 65의 아미노산 잔기를 포함하며, sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 FR3는 위치 66 내지 94의 아미노산 잔기를 포함하고, sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 CDR3는 위치 95 내지 102의 아미노산 잔기를 포함하며, sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 FR4는 위치 103 내지 113의 아미노산 잔기를 포함한다.

[0108] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 반감기가 증가된 sdAb이다. 폴리펩티드의 반감기를 증가시키는 방법은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다.

[0109] 본 발명의 융합 단백질의 치료제로서의 유효성은 적절한 sdAb 표적의 선택에 따라 달라진다. 상기 표적은 현재 알려져 있거나, 알려지게 되는 임의의 종류일 수 있으며, 펩티드와 비펩티드 표적(예컨대, 세포 표면 지질, 글리칸 또는 기타 번역 후 변형체)을 포함한다.

[0110] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 암 세포 표면 상의 세포 외 표적에 결합한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 표적에 결합하며, 상기 표적은 세포막 분자, 분비된 분자, 및 세포 내 분자로부터 선택된다.

[0111] 일부 구현예에 있어서, 상기 표적은 EGFR, 5T4, A33, AFP, 베타-카테닌, BRCA1, BRCA2, C242, CCR4, CD152, CD19, CD20, CD200, CD22, CD221, CD23, CD30, CD3, CD37, CD40, CD44, CD5, CD51, CD52, CD56, CD64, CD74, CD80, CDCP1, c-KIT, COX-2, cMET, CSF1R, CTLA-4, EGF2, ErbB2, ErbB3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, HER2, HER3, HIF-Ia, HLA-DR, IGF-IR, mTOR, NPC-1C, P53, PDGFRa, PDGFRβ, PLGF, PSA, RGMa, RoN, TNF, TP53, TPD52, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, CA-IX, αvβ3, α5β1, FAP, 당단백질 75, TAG-72, MUC16, NR-LU-13, SLAMF7, EGP40, BAFF, PRL-3, 암배 항원(CEA), 전립선-특이적 막항원, MART-1, gp100, 암-정소(CT) 항원(예컨대, NY-ESO-1, MAGE-A3, MAGE-A1), hTERT, MCC, Mum-1, ERBB2IP, EpCAM, TfR, 인테그린 α6β4, HGFR, PTP-LAR, CD147, CDCP1, CEACAM6, JAM1, 인테그린 α3β1, 인테그린 αvβ3, PD-L1, AXL, CDH6, DLL3, EDNRB, EFNA4, NEPP3, EPHA2, FOLR1, LewisY, GPNMB, GUCY2C, HAVCR1, 인테그린 α, LYPD3, 메소텔린, MUC1, NECTIN4, NOTCH3, PTK7, SLC34A2, SLC39A6, SLC44A4, SLITRK6, STEAP1, TACSTD2, TPBG, TIM-1, GD2, 및 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR)로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0112] 일부 구현예에 있어서, 상기 표적은 EGFR, c-KIT, cMET, HER2, HER3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, IGF-IR, P53, PDGFRα, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, CA-IX, αvβ3, α5β1, MUC16, 암배 항원(CEA), 전립선-특이적 막항원, 암-정소(CT) 항원(예컨대, NY-ESO-1, MAGE-A3, MAGE-A1), 메소텔린, EpCAM, 인테그린 α6β4, CEACAM6, 인테그린 α3β1, 인테그린 αvβ3, PD-L1, AXL, CDH6, DLL3, EDNRB, EFNA4, NEPP3, EPHA2, FOLR1, LewisY, GPNMB, GUCY2C, HAVCR1, 인테그린 α, LYPD3, MUC1, NECTIN4, NOTCH3, PTK7, SLC34A2, SLC39A6, SLC44A4, SLITRK6, STEAP1, TACSTD2, TPBG, TIM-1, GD2, 및 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR)로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0113] 일부 구현예에 있어서, 상기 표적은 VEGFR2, EGFR, CEA, HER2, 또는 HER3이다.

[0114] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 EGFR을 표적화한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 J. Biomol. Screen. 2009 Jan; 14(1): 77-85에 기재된, VHH122로부터 유래한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 Structure 21, 1214-1224, July 2, 2013. PDB: 4KRM_I, 및 미국특허 공개번호 제 US2009/0252681 호에 기재된, 7D12로부터 유래한다.

[0115] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 VEGFR2를 표적화한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 Mol. Immunol. 2012 Feb; 50(1-2): 35-41에 기재된, 3VGR19로부터 유래한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 Mol. Immunol. 2012 Feb; 50(1-2): 35-41에 기재된, 4VGR17로부터 유래한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 Mol. Immunol. 2012 Feb; 50(1-2): 35-41에 기재된, 4VGR38로부터 유래한다.

[0116] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 HER2를 표적화한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 미국특허 공개번호 제 US 2011/0059090 호에 기재된, 2D3, 5F7, 또는 47D5로부터 유래한다.

[0117] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 HER3을 표적화한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 Version 2. F1000Res. 2018; 7: 57에 기재된, BCD090-M2(PDB ID: 6EZW)로부터 유래한다.

[0118] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 CEA에 결합한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 US20160280795A1, FEBS J. 2009 Jul; 276(14): 3881-93 및 J Nucl Med. 2010 Jul; 51 (7): 1099-106에 기재된, ABS29544.1 또는 NbCEA5로부터 유래한다.

[0119] 본 발명의 융합 단백질의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 생물학적 활성은, 예를 들어, 표적 또는 그의 에피토프에 대한 결합 친화도를 측정하여 평가할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 표적 또는 그의 에피토프에 대한 친화도는, 예를 들어, 약 1 피코몰(pM) 내지 약 100 마이크로

몰(μM)(예컨대, 약 1 피코몰(pM) 내지 약 1 나노몰(nM), 약 1 nM 내지 약 1 마이크로몰(μM), 또는 약 1 μM 내지 약 100 μM)일 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 1 나노몰 이하(예컨대, 0.9 nM, 0.8 nM, 0.7 nM, 0.6 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 0.1 nM, 0.05 nM, 0.025 nM, 0.01 nM, 0.001 nM, 또는 상기 수치들 중 어느 둘에 의하여 정의되는 범위)의 K_D로 표적(예컨대, VEGFR2, EGFR, HER2, HER3, 또는 CEA)에 결합할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 200 pM 이하(예컨대, 190 pM, 175 pM, 150 pM, 125 pM, 110 pM, 100 pM, 90 pM, 80 pM, 75 pM, 60 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 25 pM, 20 pM, 15 pM, 10 pM, 5 pM, 1 pM, 또는 상기 수치들 중 어느 둘에 의하여 정의되는 범위)의 K_D로 표적에 결합할 수 있다. 본 명세서에 개시된 융합 단백질의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 관심 대상 항원 또는 에피토프에 대한 친화도는 당해 기술분야에-알려진 분석방법에 의해 측정될 수 있다. 그러한 방법은, 예를 들어, 형광 활성화 세포 분류(FACS), 분리 가능한 비드(예컨대, 자성 비드), 표면 플라스몬 공명(SPR), 용액상 경쟁(KINEXA.TM.), 항원 패닝, 및/또는 ELISA(예컨대, Janeway et al. (eds.), Immunobiology, 5th ed., Garland Publishing, New York, N.Y., 2001 참조)를 포함한다.

[0120] 본 발명의 융합 단백질을 제조하기 위하여 사용되는 sdAb(또는 그의 기능성 변이체) 및 핵산은 하기 실시예에서 기재된 바에 따라 또는 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가지는 자에게 알려진 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0121] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 28, 31, 및 34로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1; 서열번호 29, 32, 및 35로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2; 및 서열번호 30, 33, 및 36으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3를 포함하거나, 그들로 본질적으로 구성되거나(consist essentially of), 그들로 구성된다.

[0122] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 37 및 40으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1, 서열번호 38 및 41로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2, 및 서열번호 39 및 42로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3를 포함하거나, 그들로 본질적으로 구성되거나(consist essentially of), 그들로 구성된다.

[0123] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 199, 202, 및 205로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1; 서열번호 200, 203, 및 206으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2; 및 서열번호 201, 204, 및 207로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3를 포함하거나, 그들로 본질적으로 구성되거나(consist essentially of), 그들로 구성된다.

[0124] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 208의 CDR1, 서열번호 209의 CDR2, 및 서열번호 210의 CDR3를 포함하거나, 그들로 본질적으로 구성되거나(consist essentially of), 그들로 구성된다.

[0125] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 211 및 214로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR1, 서열번호 212 및 215로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR2, 및 서열번호 213 및 216으로 구성되는 군으로부터 선택되는 CDR3를 포함하거나, 그들로 본질적으로 구성되거나(consist essentially of), 그들로 구성된다.

[0126] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 실시예에 개시된 항-VEGFR2 sdAb들로 구성되는 군, 즉 3VGR19(서열번호 23), 4VGR17(서열번호 24), 및 4VGR38(서열번호 25)로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 실시예에 개시된 항-EGFR sdAb들로 구성되는 군, 즉 VHH122(서열번호 26) 및 7D12(서열번호 27)로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 실시예에 개시된 항-HER2 sdAb들로 구성되는 군, 즉 2D3(서열번호 69), 5F7(서열번호 70) 및 47D5(서열번호 71)로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 실시예에 개시된 항-HER3 sdAb들로 구성되는 군, 즉 BCD090-M2(서열번호 75)로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 실시예에 개시된 항-CEA sdAb들로 구성되는 군, 즉 항-CEA sdAb(ABS29544.1)(서열번호 77) 및 NbCEA5(서열번호 79)로부터 선택된다.

[0127] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 임의의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 21(N-말단 메티오닌이 없는, 야생형 CD), 서열번호 22(점 돌연변이 A22L/V107I/I139L을 갖는 서열번호 21의 변이체), 서열번호 186(N-말단 메티오닌을 포함하는, 야생형 CD), 서열번호 187(점 돌연변이 A23L/V108I/I140L을 갖는 서열번호 186의 변이체), 또는 상기 아미노산 서열 중 임의의 기능성 변이체의 아미노산 서열을 포함하는 효모 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체와 융합된다.

[0128] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 C-말단에 히스티딘 태그(HIS-태그), 예컨대 6-HIS 태그(서열번호 6)를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 펩티드 링커(예컨대, GSS)를 통해 상기 HIS-태그에 연결된다.

[0129] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 sdAb의 표적의 존재와 양의 연관성을 갖는 증상의 예방 및/또는 치료에서의사용을 위해 부분적으로 또는 전체적으로 인간화될 수 있다. 일반적으로, 인간화는 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 낙타과 유래 골격 및 가변 부위의 전부 또는 일부를 치료적 적용에 있어 상기 sdAb의 면역원성을 감소시키기 위한 목적으로, 인간 유래 서열로 대체하는 것을 포함한다. 경우에 따라서는, 낙타과 면역글로불린의 FR 잔기가 그에 상응하는 인간 유래 잔기로 대체된다.

[0130] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 아래의 T 세포 에피토프들 상에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다:

[0131]

에피토프	HLA-DR 제한 에피토프	서열번호
에피토프 1	SVQTGGSLRL	63
에피토프 2	LKPEDTAIY	64
에피토프 3	IYYCAAAAGS	65

[0132] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 에피토프 1(서열번호 63)으로부터 변형된 서열 $X_1X_2QX_3X_4GX_5LRL$을 포함하며, 여기에서 X_1은 V로 치환될 수 있고, X_2는 A로 치환될 수 있으며, X_3은 V로 치환될 수 있고, X_4는 D로 치환될 수 있고/거나, X_5는 D 또는 E로 치환될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 에피토프 2(서열번호 64)로부터 변형된 서열 $LX_1X_2EDX_3X_4X_5Y$를 포함하며, 여기에서 X_1은 R, A, D, S, 또는 T로 치환될 수 있고; X_2는 A, D, 또는 E로 치환될 수 있으며; X_3은 D, E, G, H, 또는 Q로 치환될 수 있고; X_4는 D 또는 E로 치환될 수 있고/거나; X_5는 V, A, T, R, Q, 또는 N으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 에피토프 3(서열번호 65)으로부터 변형된 서열 X_1YYCAAAAGS을 포함하며, 여기에서 X_1는 V, A, T, R, Q, 또는 N으로 치환될 수 있다.

[0133] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 에피토프 1(서열번호 63)로부터 변형된 서열 $X_1X_2QX_3X_4$GSLRL을 포함하며, 여기에서 X_1은 V로 치환될 수 있고, X_2는 A로 치환될 수 있으며, X_3는 V로 치환될 수 있고/거나, X_4는 D로 치환될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 에피토프 2(서열번호 64)로부터 변형된 서열 LX_1X_2EDTAX_5Y를 포함하며, 여기에서 X_1는 R 또는 T로 치환될 수 있고; X_2는 A로 치환될 수 있으며/거나; X_5는 V 또는 R로 치환될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 에피토프 3(서열번호 65)으로부터 변형된 서열 X_1YYCAAAAGS를 포함하며, 여기에서 X_1은 V 또는 R로 치환될 수 있다.

[0134] 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 서열 ESGGG$X_1X_2QX_3$GGSL을 갖는 FR1 서열을 포함하며, 여기에서 X_1은 S 또는 V, X_2는 V 또는 A, 및 X_3는 A, T, 또는 V이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 변형된 서열 MNSLX_1X_2EDTAX_3YYCAA를 포함하는 FR3 서열을 포함하며, 여기에서 X_1은 K, R, 또는 T; X_2는 P 또는 A; 및 X_3는 R 또는 V이다.

[0135] 단일-도메인 항체의 아미노산 서열은 인간 패밀리 III VH 아미노산 서열과 밀접한 관련이 있다. 따라서, 일부 구현예에 있어서, "인간화된" sdAb 형태가 생성된다. 일부 구현예에 있어서, sdAb 또는 그의 기능성 변이체는 형질전환 마우스를 내인성 마우스 유래 항체의 발현이 감소되고 인간 이식 유전자가 도입된 표적 펩티드로 면역화하여 생산된 HCAb로부터 유래한다. HCAb 마우스는 미국특허 제 8,883,150 호, 미국특허 제 8,921,524 호, 미국특허 제 8,921,522 호, 미국특허 제 8,507,748 호, 미국특허 제 8,502,014 호, US2014/0356908, US2014/0033335, US2014/0037616, US2014/0356908, US2013/0344057, US2013/0323235, US2011/0118444, 및 US2009/0307787에 개시되어 있으며, 이들은 모두 이들이 개시하는 중쇄만 있는항체 및 형질전환 마우스 내에서 그 항체의 생산과 관련하여 본 명세서에 참조로서 포함된다. HCAb 마우스를 면역화하여 얻어진 비장세포를 마우스 골수종 세포와 융합하여 하이브리도마를 형성한다. 이어 얻어진 HCAb를 마우스 유래 CH2 및 CH3 부위를 그에

상응하는 인간 서열로 교체하여 완전히 인간화할 수 있다.

[0136] 본 발명의 융합 단백질의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체를 제조하기 위한 추가적인 방법은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, sdAb 또는 그의 기능성 변이체를 얻기 위한 한 가지 방법은 (a) 낙타과 동물을 하나 이상의 항원으로 면역화하는 단계, (b) 면역화된 낙타과 동물로부터 말초혈액 림프구를 분리하고, 전체 RNA를 얻고 그에 상응하는 cDNA를 합성하는 단계, (c) sdAb 도메인을 암호화하는 cDNA 단편의 라이브러리를 구축하는 단계, (d) (c) 단계에서 얻어진 sdAb 도메인-암호화 cDNA를 PCR을 이용하여 mRNA로 전사하고, 상기 mRNA를 리보솜 또는 파지 디스플레이 형태로 전환하며, 리보솜 디스플레이 또는 파지 디스플레이 패닝으로 sdAb 도메인을 선택하는 단계, 및 (e) 상기 sdAb 도메인을 적절한 벡터 내에서 발현시키고, 선택적으로, 발현된 sdAb 도메인을 정제하는 단계를 포함한다. 다른 예시적인 방법들은 Revets et al., 2015 Expert Opin. Biol. Ther. (2005) 5(1): 111-124, "Generation and production of recombinant nanobodies"에 제시된 문헌들 중 임의의 것에 개시되어 있다. 또한, Harbour Biomed는 미국특허 제 9,353,179 호, 제 9,346,877 호, 및 제 8,921,522 호, 및 유럽특허 제 1776383 호 및 제 1864998 호에 기재된 인간 중쇄 설치류 기술 및 인간 중쇄 구조체의 플랫폼을 제공하며, 이들 문헌은 모두 본 명세서에 참조로서 포함된다. 또한 Ablynx는 본 발명의 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있는 나노바디의 재료를 제공한다.

[0137] 나노바디에 관한 추가 내용은, 본 명세서에 참조로서 포함되는 아래의 문헌을 참조하기 바란다: Muyldermans의 리뷰 문헌(Reviews in Molecular Biotechnology 74: 277-302, 2001), 및 일반적인 배경기술로 언급되는, 하기 특허출원들: Vrije Universiteit Brussel의 WO 94/04678, WO 95/04079 및 WO 96/34103; Unilever의 WO 94/25591, WO 99/37681, WO 00/40968, WO 00/43507, WO 00/65057, WO 01/40310, WO 01/44301, EP 1134231 및 WO 02/48193; Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB)의 WO 97/49805, WO 01/21817, WO 03/035694, WO 03/054016 및 WO 03/055527; Algonomics N.V.와 Ablynx N.V.의 WO 03/050531; National Research Council of Canada의 WO 01/90190; Institute of Antibodies의 WO 03/025020(EP 1433793); Ablynx N.V.의 WO 04/041867, WO 04/041862, WO 04/041865, WO 04/041863, WO 04/062551, WO 05/044858, WO 06/40153, WO 06/079372, WO 06/122786, WO 06/122787 및 WO 06/122825, 및 공개된 Ablynx N.V.의 다른 특허출원들. 이들 출원에 언급된 다른 기술, 특히 국제특허출원 제 WO 06/040153 호의 41~43 페이지에 언급된 문헌 목록을 참조하기 바라며, 이들 문헌은 본 명세서에 참조로서 포함된다. 이들 문헌에 기재된 바와 같이, 나노바디(특히, VHH 서열과 부분적으로 인간화된 나노바디)는 특히 하나 이상의 골격 서열 내에 하나 이상의 "인증 잔기"가 존재하는 것을 특징으로 한다. 나노바디의 인간화 및/또는 낙타화와 기타 변형, 부분 또는 단편, 유도체 또는 "나노바디 융합체", 다가 구조체(비한제한적인 링커 서열의 예시를 포함) 및 나노바디의 반감기를 증가시키기 위한 다른 변형 및 나노바디의 제조를 포함하는, 나노바디에 관한 추가 내용은, 예컨대 WO 08/101985 및 WO 08/142164에서 찾을 수 있다. 나노바디에 관한 보다 일반적인 내용은 WO 08/020079(16 페이지, 61 페이지 24 행 내지 98 페이지 3 행)를 참조하기 바란다.

[0138] **본 발명의 융합 단백질의 예시적인 링커들**

[0139] 본 명세서에서 사용되는 용어 "링커", "펩티드 링커", "링커 도메인", 및 "링커 부위"("L"로 약칭)는 서로 교환 가능하게 사용되며 본 발명의 융합 단백질(예컨대, sdAb 또는 그의 기능성 변이체 및 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체)의 폴리펩티드를 연결시키는, 약 1 내지 100 아미노산 길이의 올리고- 또는 폴리펩티드 부위를 의미한다. 본 발명의 융합 단백질은 하나 이상의 링커를 포함할 수 있다. 링커는 인접한 단백질 도메인들이 서로에 대해 자유롭게 움직일 수 있도록 글리신 및 세린과 같은 가요성 잔기로 구성될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 링커는 1 내지 20 개, 1 내지 15 개, 1 내지 10 개, 또는 1 내지 9 개의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 링커는 1 내지 9 개의 아미노산, 예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9 개의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 링커는 약 6 내지 약 30 아미노산 길이 범위의 펩티드이다. 이러한 구현예의 태양에 있어서, 상기 펩티드 링커는 예컨대, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 적어도 23, 적어도 24, 적어도 25, 적어도 26, 적어도 27, 적어도 28, 적어도 29 또는 30 아미노산 길이일 수 있다. 이러한 구현예의 다른 태양에 있어서, 상기 펩티드 링커는 예컨대, 최대 6, 최대 7, 최대 8, 최대 9, 최대 10, 최대 11, 최대 12, 최대 13, 최대 14, 최대 15, 최대 16, 최대 17, 최대 18, 최대 19, 최대 20, 최대 21, 최대 22, 최대 23, 최대 24, 최대 25, 최대 26, 최대 27, 최대 28, 최대 29, 또는 최대 30 아미노산 길이일 수 있다. 이러한 구현예의 다른 태양에 있어서, 상기 펩티드 링커는 예컨대, 약 6 내지 약 8, 약 6 내지 약 10, 약 6 내지 약 12, 약 6 내지 약 14, 약 6 내지 약 16, 약 6 내지 약 18, 약 6 내지 약 20, 약 6 내지 약 22, 약 6 내지 약 24, 약 6 내지 약 26, 약 6 내지 약 28, 약 6 내지 약 30, 약 8 내지

약 10, 약 8 내지 약 12, 약 8 내지 약 14, 약 8 내지 약 16, 약 8 내지 약 18, 약 8 내지 약 20, 약 8 내지 약 22, 약 8 내지 약 24, 약 8 내지 약 26, 약 8 내지 약 28, 약 8 내지 약 30, 약 10 내지 약 12, 약 10 내지 약 14, 약 10 내지 약 16, 약 10 내지 약 18, 약 10 내지 약 20, 약 10 내지 약 22, 약 10 내지 약 24, 약 10 내지 약 26, 약 10 내지 약 28, 약 10 내지 약 30, 약 12 내지 약 14, 약 12 내지 약 16, 약 12 내지 약 18, 약 12 내지 약 20, 약 12 내지 약 22, 약 12 내지 약 24, 약 12 내지 약 26, 약 12 내지 약 28, 약 12 내지 약 30, 약 14 내지 약 16, 약 14 내지 약 18, 약 14 내지 약 20, 약 14 내지 약 22, 약 14 내지 약 24, 약 14 내지 약 26, 약 14 내지 약 28, 약 14 내지 약 30, 약 16 내지 약 18, 약 16 내지 약 20, 약 16 내지 약 22, 약 16 내지 약 24, 약 16 내지 약 26, 약 16 내지 약 28, 약 16 내지 약 30, 약 18 내지 약 20, 약 18 내지 약 22, 약 18 내지 약 24, 약 18 내지 약 26, 약 18 내지 약 28, 약 18 내지 약 30, 약 20 내지 약 22, 약 20 내지 약 24, 약 20 내지 약 26, 약 20 내지 약 28, 약 20 내지 약 30, 약 22 내지 약 24, 약 22 내지 약 26, 약 22 내지 약 28, 약 22 내지 약 30, 약 24 내지 약 26, 약 24 내지 약 28, 약 24 내지 약 30, 약 26 내지 약 28, 약 26 내지 약 30, 또는 약 26 내지 약 30 아미노산 길이일 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 링커 부위는 1 내지 50 개의 아미노산을 포함한다.

[0140] 상기 링커는 천연 또는 비-천연 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 링커는 임의의 아미노산, 다른 아미노산들의 조합, 또는 동일한 아미노산을 포함한다. 상기 링커는 다른 종류의 펩티드 서열들이 함께, 1 회 이상 나란히, 또는 서로 교대하여 연결된 것일 수 있다. 또한 상기 링커는 반복되는 펩티드 서열들일 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 전체 펩티드 서열은 1 회 내지 50 회 반복된다. 인접하는 두 도메인이 입체적으로 서로를 방해하지 않도록 할 필요가 있을 때에는 더 긴 링커를 사용할 수도 있다.

[0141] 일부 구현예에 있어서, 상기 링커는 (GGGGS)n이고, 여기에서 n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다(서열번호 1). 일부 구현예에 있어서, 상기 링커는 GSGG(서열번호 2), GGGGSGGGS(서열번호 3), 및/또는 하나 이상의 GSG 중 하나 이상이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 링커는 KESGSVSSEQLAQFRSLD(서열번호 4) 또는 EGKSSGSGSESKST(서열번호 5)이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 링커는 (GGGGS)3(서열번호 188)이다. 링커에 이용되는 아미노산 잔기의 예시는 글리신, 트레오닌, 아르기닌, 세린, 알라닌, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 프롤린, 글루탐산, 및/또는 리신을 포함한다. 융합 단백질에 사용할 수 있는 링커의 다른 예들은 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며 그 중 일부가 전체가 본 명세서에 참조로서 포함되는, Chen, X. et al., Adv Drug Deliv. Rev. 2013 Oct 15; 65(10): 1357-1369에서 발견될 수 있다. 또한 본 발명의 융합 단백질에 적합한 추가 링커들이 본 명세서에 참조로서 포함되는, Klein et al., Protein Eng. Des. Sel. 2014 Oct; 27(10): 325-330에서 발견될 수 있다.

[0142] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질은 sdAb 또는 그의 기능성 변이체와 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체 사이에 하나의 링커를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 sdAb 또는 그의 기능성 변이체와 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체 사이에 적어도 하나의 링커를 포함한다. 예를 들어, 일부 태양에 있어서, 상기 융합 단백질은 sdAb 또는 그의 기능성 변이체와 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체 사이에 2 개의 링커를 포함한다.

[0143] 일부 구현예에 있어서, sdAb 또는 그의 기능성 변이체와 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체는 직접(예컨대, 링커 없이) 융합된다.

[0144] **본 발명의 융합 단백질의 예시적인 시토신 디아미나제(CD) 단백질들**

[0145] 시토신 디아미나제(CD)는 비교적 무해한 5-플루오로시토신(5-FC) 전구약물을, 특히 5-플루오로우리딘 5'-모노포스페이트(5-FdUMP)로 전환될 때 세포독성 화합물인, 5-플루오로우라실(5-FU)로 전환시킬 수 있는 효소이다. 따라서, 본 발명의 융합 단백질은 본 발명의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 표적을 발현하는 세포에 결합하고, 상기 융합 단백질의 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체는 5-FC를 5-FU로 전환하여, 표적 세포를 사멸시킨다. 일부 구현예에 있어서, 상기 표적 세포는 암 세포이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 표적 세포는 방관자 효과를 통해 사멸된다. Anticancer Res. 1998 Sep-Oct; 18(5A): 3399-406; Am J Cancer Res. 2015; 5(9): 2686-2696.

[0146] 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 또는 그의 기능성 변이체는 효모 CD 또는 그의 기능성 변이체일 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 또는 그의 기능성 변이체는 박테리아 CD 또는 그의 기능성 변이체일 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 또는 그의 기능성 변이체는 대장균 시토신 디아미나제 또는 그의 기능성 변이체이다. 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 또는 그의 기능성 변이체는 NCBI 참조 서열 NP_414871.1로 표현되는 대장균 시토신 디아미나제이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 또는 그의 기능성 변이체는 GenBank 수탁번호 AAB67713.1로 표현되는 효모 시토신 디아미나제이다. 이 두 유기체의 CD를 각각 암호화하는 유전자인, *Saccharomyces cerevisiae*(*S. cerevisiae*)의 FCY1 유전자와 대장균의 coda 유전자가, 알려져 있으며 이들의 서

열이 공개되어 있다(EP 402108; Erbs et ak, 1997, Curr. Genet. 31, 1-6; WO 93/01281).

[0147] 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 21의 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체는 서열번호 186의 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 시토신 디아미나제에 해당하는 서열은 하나 이상의 변형을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 변형은 야생형 CD의 기능성 변이체를 초래한다. 바람직하게, CD 도메인 내의 상기 변형은 안정화 돌연변이이다. 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 상기 CD의 기능성 변이체는 서열번호 21과 비교하여 A22L/V107I/I139L을 갖는, 서열번호 22의 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 CD의 기능성 변이체는 서열번호 186과 비교하여 A23L/V108I/I140L을 갖는, 서열번호 187의 서열을 포함한다.

[0148] 본 발명은 또한 서열번호 21, 22, 186, 또는 187과 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 CD 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질을 제공하며, 이때 상기 폴리펩티드는 시토신 디아미나제 활성을 가지므로 "기능성 변이체"로 칭한다.

[0149] 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 단백질의 기능성 변이체는 면역원성을 감소시키기 위하여 탈면역화된 형태일 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체는 아래의 T 세포 에피토프들 상에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다:

[0150]

에피토프	HLA-DR 제한 에피토프	서열번호
에피토프 4	YTTLSPCDM	66
에피토프 5	MCTGAIIMY	67
에피토프 6	VVVVDDERCKK	68

[0151] 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체는 에피토프 4(서열번호 66)로부터 변형된 서열 $X_1X_2X_3$LSPCDX_4를 포함하며, 여기에서 X_1은 A 또는 H로 치환될 수 있고, X_2는 D로 치환될 수 있으며, X_3는 E로 치환될 수 있고, X_4는 N, A, K, 또는 Q로 치환될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체는 에피토프 5(서열번호 67)로부터 변형된 서열 X_1CTGAIIMY을 포함하며, 여기에서 X_1은 N, A, K, 또는 Q로 치환될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체는 에피토프 6(서열번호 68)으로부터 변형된 서열 $X_1X_2X_3$VDDERCKK를 포함하며, 여기에서 X_1은 A 또는 T로 치환될 수 있고, X_2는 A, L, I, 또는 T로 치환될 수 있으며, X_3는 A 또는 T로 치환될 수 있다.

[0152] 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체는 에피토프 6(서열번호 68)으로부터 변형된 서열 X_1X_2VVDDERCKK를 포함하며, 여기에서 X_1은 A로 치환될 수 있고, X_2는 T로 치환될 수 있다.

[0153] 일부 구현예에 있어서, CD 기능성 변이체는 서열번호 21 또는 22의 변이체이며, 상기 변이체는 Y84A, Y84H, T85D, T86E, M92N, M92A, M92K, M92Q, V128A, V128T, V129A, V129L, V129I, V129T, V130A, 및 V130T로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, CD 기능성 변이체는 서열번호 186 또는 187의 변이체이며, 상기 변이체는 Y85A, Y85H, T86D, T87E, M93N, M93A, M93K, M93Q, V129A, V129T, V130A, V130L, V130I, V130T, V131A, 및 V131T로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다.

[0154] 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 단백질의 기능성 변이체는 서열번호 22, 187, 189, 190, 191, 192, 193, 및 194로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 단백질의 기능성 변이체는 서열번호 22, 189, 191, 및 193으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0155] 시토신 디아미나제 활성을 측정하기 위한 분석 방법은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 시토신 디아미나제 활성은 5-FC가 5-FU로 또는 시토신이 우라실로 전환되는 속도를 결정하여 측정할 수 있다. 5-FC, 5-FU, 시토신, 및 우라실의 검출은 실시예에 기재된 방법에 따라, 크로마토그래피에 의해, 및/또는 당해 기술분야에 공지된 다른 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0156] **예시적인 본 발명의 융합 단백질들**

[0157] 본 발명은 다음과 같은, 몇 가지 융합 단백질의 예를 제공한다.

[0158] 본 발명은 식 (I) 또는 식 (II)를 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0159] N-(L)n-C(식 I);

[0160] C-(L)n-N(식 II);

[0161] 여기에서 N은 단일-도메인 항체(sdAb) 또는 그의 기능성 변이체이고, L은 펩티드 링커이고 n은 0 내지 50이며, C는 시토신 디아미나제(CD) 단백질 또는 그의 기능성 변이체이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 I로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 I로 구성된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 II로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 II로 구성된다.

[0162] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 I을 포함하고 펩티드 링커의 C-말단 또는 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단이 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단에 융합된다. 예를 들어, 일부 태양에 있어서, 펩티드 링커는 존재하지 않고 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단이 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단에 융합된다. 일부 태양에 있어서, 펩티드 링커가 존재하고 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단이 펩티드 링커의 N-말단에 융합되며, 펩티드 링커의 C-말단이 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단에 융합된다.

[0163] 다른 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 식 II를 포함하고 펩티드 링커의 C-말단 또는 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단이 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단에 융합된다. 예를 들어, 일부 태양에 있어서, 펩티드 링커는 존재하지 않고 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단이 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단에 융합된다. 일부 태양에 있어서, 펩티드 링커가 존재하고 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체의 C-말단이 펩티드 링커의 N-말단에 융합되며, 펩티드 링커의 C-말단이 sdAb 또는 그의 기능성 변이체의 N-말단에 융합된다.

[0164] 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 임의의 표적 항원을 포함하나 그에 제한되지 않는, 세포 외 표적 항원에 대한 sdAb로서-본 명세서에 개시된 임의의 시토신 디아미나제과 융합된-sdAb를 포함하는 융합 단백질을 제공한다.

[0165] 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 7, 9, 11, 13, 15, 또는 17의 아미노산 서열, 또는 상기 서열들 중 어느 하나의 아미노산 1 내지 297를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 7, 9, 11, 13, 15, 또는 17의 아미노산 서열, 또는 상기 서열들 중 어느 하나의 아미노산 1 내지 297로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 7, 9, 11, 13, 15, 또는 17의 아미노산 서열, 또는 상기 서열들 중 어느 하나의 아미노산 1 내지 297로 구성된다.

[0166] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 17, 19, 및 93 내지 185로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 17, 19, 및 93 내지 185로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 17, 19, 및 93 내지 185로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 구성된다.

[0167] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 93 내지 181로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 아미노산 1 내지 297을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 93 내지 181로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 아미노산 1 내지 297로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 93 내지 181로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 아미노산 1 내지 297로 구성된다.

[0168] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 19, 182, 183, 184, 및 185로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 19, 182, 183, 184, 및 185로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 본질적으로 구성된다(consist essentially of). 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 19, 182, 183, 184, 및 185로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 구성된다.

[0169] 본 발명은 또한 둘 이상의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체 또는 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체를 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 예를 들어, 상기 융합 단백질은 다음의 식 III 또는 IV를 가질 수 있다:

[0170] $N1-[(L1)_n-N2]_{n1}-(L2)_n-(C)-[(L3)_n-C]_{n2}$(식 III);

[0171] $(C)-[(L1)_n-C]_{n2}-(L2)_nN1-[(L3)_n-N2]_{n1}$(식 IV);

[0172] 여기에서: N1 및 N2는 각각 sdAb 또는 그의 기능성 변이체이고, N1 및 N2는 동일하거나 다른 sdAb 또는 그의 기

능성 변이체일 수 있으며, n1은 0 내지 10이고; L1, L2, 및 L3는 각각 펩티드 링커이고, n은 0 내지 50이며; C는 시토신 디아미나제(CD) 단백질 또는 그의 기능성 변이체이고, n2는 0 내지 10이다.

[0173] 예를 들어, 상기 융합 단백질은 다음의 식을 가질 수 있다:

[0174] N1-L1-N2-L2-C;

[0175] N1-L1-N2-L2-C-L3-C;

[0176] N1-N2-L-C;

[0177] N1-N2-L-C; 또는

[0178] N1-L1-C-N2-L2-C;

[0179] 여기에서 N1 및 N2는 동일하거나 다를 수 있고, L1, L2 및 L3 중 어느 하나는 서로 동일하거나 다를 수 있다.

[0180] 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 두 개의 다른 sdAb 또는 그의 기능성 변이체를 포함하는 2가의(즉, 두 개의 서로 다른 표적 또는 동일한 표적 내의 서로 다른 두 에피토프에 결합하는) 융합 단백질이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 1가의 융합 단백질이다.

[0181] 본 발명의, 융합 단백질은 용이한 정제를 위하여, 예컨대 펩티드 태그와 같은, 모이어티와 추가로 융합될 수 있다, 예컨대, WO 93/21232; EP 439,095; Naramura et al., Immunol Lett 39:91 (1994); 미국특허 제 5,474,981호; Gillies et al., Proc Natl Acad Sci USA 89:1428 (1992); 및 Fell et al., J Immunol 146:2446 (1991)을 참조한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 펩티드 태그는 히스티딘(HIS) 태그이다. 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 상기 펩티드 태그는 헥사-히스티딘 펩티드(서열번호 6)이다. 상기 헥사-히스티딘 태그는 pQE 벡터(QIAGEN, Inc., Chatsworth, Calif.) 또는 다른 벡터 내부에 제공되는 태그일 수 있으며, 이들 중 상당수가 상업적으로 입수 가능하다, Gentz et al., Proc Natl Acad Sci USA 86:821 (1989). 정제에 유용한 다른 펩티드 태그들에는, 인플루엔자 혈구응집소 단백질(Wilson et al., Cell 37:767 (1984))로부터 유래하는 에피토프에 해당하는, "HA" 태그 및 "FLAG™" 태그가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 펩티드 태그는 융합 단백질의 N-말단에, 융합 단백질의 C-말단에, 또는 융합 단백질의 기능성 도메인들 사이(예컨대, sdAb와 CD 또는 그의 기능성 변이체 사이에)에 위치할 수 있다. 상기 펩티드 태그는 펩티드 링커에 의해 융합 단백질에 연결될 수 있다. 예를 들어, 융합 단백질과 태그(예컨대, HIS-태그)를 연결하는 상기 펩티드 링커는 GSS일 수 있다.

[0182] 본 발명은, 예를 들어, 세포독성/화학요법 모이어티 및/또는 방사성 표지를 포함하는 화학적 모이어티와 결합된 융합 단백질을 추가로 포함한다. 본 발명의 융합 단백질과의 병용 투여를 위해 본 명세서에 기재된 세포독성제 및 화학요법제 중 어느 하나는 본 발명의 융합 단백질에 화학적으로 결합될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 세포독성제 또는 화학요법제는 융합 단백질에 공유적으로 결합된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 세포독성제 또는 화학요법제는 융합 단백질에 비공유적으로 결합된다.

[0183] 일부 구현예에 있어서, 세포독성제 또는 화학요법제에 대한 본 발명의 융합 단백질의 결합은 이황화기, 티오에테르기, 산 반응성기, 광 반응성기, 펩티다아제 반응성기, 및 에스테라아제 반응성기로 구성되는 군으로부터 선택되는 링커를 통해 달성된다.

[0184] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질은 세포독성제 및/또는 세포정지제에 결합된다. 이러한 구현예의 일부 태양에 있어서, 상기 세포독성제 및/또는 세포정지제는 융합 단백질의 sdAb 또는 그의 기능성 변이체에 결합된다. 이러한 구현예의 일부 태양에 있어서, 상기 세포독성제 및/또는 세포정지제는 융합 단백질의 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체에 결합된다.

[0185] 다른 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질은 사이토카인, 초항원, 및/또는 독소에 (화학적 또는 유전적으로) 결합되거나 커플링된다.

[0186] 일부 구현예에 있어서, 융합 단백질의 반감기를 포함하는 상기 융합 단백질의 약동학적 특성은, 폴리(에틸렌) 글리콜과 같은 폴리(알킬렌) 글리콜의 첨가("PEG화"), POLY PEG, PAS화, 또는 리포좀의 혼입과 같은, 화학적 변형에 의해 개선될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질(예컨대, sdAb 또는 그의 기능성 변이체)은 PEG화를 가능하게 하고/거나 PEG화를 촉진하는 하나 이상의 추가적인 아미노산 잔기(예컨대, PEG-기의 용이한 부착을 위한 추가적인 시스테인 잔기)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질의 반감기는 폴리시알산(PSA), 히드록시에틸 전분(HES), 알부민-결합 리간드 또는 탄수화물 쉴드를 융합 단백질에 부착하거나; 알부민, IgG, FcRn, 및/또는 트랜스페린과 같은, 혈청 단백질에 결합하는 단백질과의 유전적 융합에 의해;

알부민 또는 알부민의 도메인, 또는 알부민-결합 단백질과의 유전적 융합에 의해; 또는 융합 단백질의 나노담체, 서방성 제형, 또는 의료기기 내로의 혼입에 의해 증가시킨다.

[0187] 일부 구현예에 있어서 상기 융합 단백질은 글리코실화, 아세틸화, 포스포릴화, 아미드화, 공지된 보호기/차단기에 의한 유도체화, 및/또는 단백질 가수분해에 의해 변형될 수 있다. 이러한 변형은, 특정한 화학적 분해, 아세틸화, 포르밀화, 및 기타 당해 기술분야에 알려진 방법을 포함하는 공지된 기술에 의해 수행될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 융합 단백질은 하나 이상의 일반적이지 않은 아미노산을 포함할 수 있다.

[0188] 일부 구현예에 있어서, 진단 또는 분석의 목적을 위하여(예컨대, 요법의 모니터링 또는 융합 단백질 분포의 추적을 가능하게 하는 영상화), 상기 융합 단백질은 검출 가능한 표지를 포함할 수 있다. 적절한 검출 가능 표지 및 단백질의 표지 방법은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 적절한 검출 가능 표지는, 예를 들어, 방사성 동위원소(예컨대, 인듐-111, 테크네튬-99m 또는 요오드-131), 양전자-방출 표지(예컨대, 플루오린-19), 상자성 이온(예컨대, 가돌리늄(III), 망간(II)), 에피토프 표지(태그), 친화도 표지(예컨대, 비오틴, 아비딘), 스핀 표지, 효소, 형광성 기, 또는 화학발광성 기를 포함한다. 표지를 사용하지 않는 경우, 표면 플라스몬 공명, ELISA, FACS, 또는 당해 기술분야에 알려진 다른 적절한 방법에 의해 (예컨대, 융합 단백질과 표적 사이의) 복합체 형성이 결정될 수 있다.

[0189] **본 발명의 단백질을 암호화하는 핵산**

[0190] 본 명세서에 기재된 sdAb, 링커, CD 단백질, sdAb 및/또는 CD 단백질의 기능성 변이체, 융합 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 기능적 등가물을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는, 핵산이, 박테리아 세포와 같은, 적절한 숙주 세포 내에서 본 발명의 융합 단백질의 발현을 지시하는 재조합 DNA 분자 내에 사용된다. 본 명세서에서 사용되는, 용어 "핵산 분자" 또는 "폴리뉴클레오티드"는 DNA 분자(예컨대, cDNA 또는 게놈 DNA) 및 RNA 분자(예컨대, mRNA)와 뉴클레오티드 유사체를 사용하여 생성되는 DNA 또는 RNA의 유사체를 포함하는 의미이다. 상기 핵산 분자는 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있다.

[0191] 일부 태양에 있어서, 본 발명은 시토신 디아미나제 또는 돌연변이 시토신 디아미나제 폴리펩티드 또는 이들의 생물학적 활성 부분을 암호화하는 폴리뉴클레오티드; sdAb 또는 그의 생물학적 활성 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 본 발명의 이상의 링커를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 및 본 발명의 융합 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.

[0192] 일부 구현예에 있어서, CD 또는 그의 기능성 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 코돈-최적화된 폴리뉴클레오티드이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 CD 폴리뉴클레오티드 또는 코돈-최적화된 폴리뉴클레오티드는, 예컨대, 박테리아 또는 호모 균주와 같은 유기체로부터 분리한, 자연적으로 존재하는 핵산의 재조합, 변형, 또는 단리된 형태를 포함한다. CD 폴리뉴클레오티드의 예시는 서열번호 21, 22, 186, 또는 187의 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드가 포함된다. 본 발명의 실시예에서 사용된 핵산들은 이러한 구현예의 범위 내에 있다.

[0193] 일부 구현예에 있어서, (코돈-최적화된 폴리뉴클레오티드를 포함하는) CD 또는 sdAb 폴리뉴클레오티드는 하나 이상의 자연적으로 존재하거나, 단리된, 또는 재조합된 CD 또는 sdAb 폴리뉴클레오티드 서열을 다양화, 예컨대 재조합 및/또는 돌연변이화하여 생산된다. 본 명세서의 다른 부분에서 보다 상세하게 설명한 바와 같이, 다양화 과정에서 기질 또는 모물질로 사용되는 변형되지 않은 CD 또는 sdAb 폴리뉴클레오티드에 비하여, 우수한 기능적 특징, 예컨대, 증가된 촉매 기능, 증가된 안정성, 또는 더 높은 발현 수준을 갖는 CD 또는 sdAb 폴리펩티드(예컨대, CD 또는 sdAb의 기능성 변이체)를 암호화하는 다양한 CD 또는 sdAb 폴리뉴클레오티드를 생성할 수 있다. 유전 암호의 변성으로 인해, 본 발명의 융합 단백질을 클로닝 및/또는 발현하기 위하여 실질적으로 동일하거나 기능적으로 동등한 아미노산 서열을 암호화하는 다양한 핵산 서열이 사용될 수 있다.

[0194] 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 다양한 용도로, 예를 들어, 본 발명의 융합 단백질의 재조합 생산(즉, 발현)에서, 및 새로운 및/또는 개선된 변이체를 생산하기 위한, 예컨대 재조합 반응 또는 돌연변이 반응과 같은 추가적인 다양화를 위한 기질로서, 등등 사용된다.

[0195] 본 발명의 CD 및 단일-도메인 항체 폴리뉴클레오티드는 일부 구체적인, 실질적인, 그리고 신뢰성 있는 이용은 실질적인 CD 활성, 또는 심지어 변이체 CD 활성, 또는 sdAb 활성(예컨대, 표적 결합)을 갖는 폴리펩티드를 암호화하는 것을 요구하지 않는다. 예를 들어, 효소를 활성화하는 것을 암호화하지 않는 CD 폴리뉴클레오티드는 모 폴리뉴클레오티드의 다양화 과정에 사용하여, 원하는 기능적 특징(예컨대, 높은 kcat 또는 kcat/Km, 낮은 Km, 열 또는 기타 환경적 요인에 대한 높은 안정성, 높은 전사율 또는 번역률, 단백질 가수분해에 대한 저항성, 증가된 항원 결합, 증가된 항원 특이성, 감소된 면역원성)을 갖는, CD 폴리뉴클레오티드 변이체, 또는 비-CD 폴리

뉴클레오티드를 얻기 위한 가치 있는 재료일 수 있다.

[0196] 일부 구현예에 있어서, sdAb 또는 그의 기능성 변이체를 암호화하는 상기 폴리뉴클레오티드는 코돈-최적화된 폴리뉴클레오티드이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 sdAb 폴리뉴클레오티드 또는 sdAb 코돈-최적화된 폴리뉴클레오티드는, 예컨대 단봉낙타, 낙타, 라마, 알파카 또는 상어와 같은, 유기체로부터 분리된 자연적으로 존재하는 핵산의 재조합, 변형, 또는 단리된 형태를 포함한다.

[0197] 본 발명의 융합 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드의 예시는 서열번호 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 및 195 내지 198를 포함한다.

[0198] 본 명세서에서 사용되는 용어 "숙주 세포"는 핵산 구조체로 형질변환할 수 있는 임의의 세포를 포함한다. 용어 "형질변환"은 외래(즉, 외인성 또는 세포 외) 유전자, DNA, 또는 RNA 서열을 숙주 세포 내로 도입하여, 도입된 유전자 또는 서열이 원하는 물질, 일반적으로 상기 도입된 유전자 또는 서열에 의해 암호화되는 단백질 또는 효소를 발현하도록 하는 것을 의미한다. 상기 도입된 유전자 또는 서열은 개시 서열, 종결 서열, 프로모터 서열, 신호 서열, 분비 서열, 또는 그 밖에 세포의 유전적 장치에 사용되는 서열들과 같은 조절 또는 제어 서열을 포함할 수 있다. 도입된 DNA 또는 RNA를 수용하고 발현하는 숙주 세포는 "형질전환"된 것이며 "형질전환주" 또는 "클론"이다. 숙주 세포로 도입되는 DNA 또는 RNA는 숙주 세포와 동일한 속 또는 종의 세포, 다른 속 또는 종의 세포, 또는 유전자 합성에 의한 세포를 포함하는, 임의의 출처로부터 유래할 수 있다.

[0199] 용어 "코돈-최적화된 서열"은 일반적으로 사용 빈도가 약 20% 미만인 임의의 코돈을 대체하여 특정한 숙주 종에 대하여 최적화한 뉴클레오티드 서열을 의미한다. 코돈 최적화에 추가적으로 주어진 숙주 종 내에서의 발현을 위해 예컨대, 가성 폴리아데닐화 서열의 제거, 엑손/인트론 스플라이싱 신호의 제거, 트랜스포존-유사 반복서열의 제거, 및/또는 GC 함량의 최적화에 의해 최적화된 뉴클레오티드 서열을 본 명세서에서 "발현 증강 서열"이라 칭한다.

[0200] 본 발명은 또한 개시된 CD 단백질 또는 그의 기능성 변이체, sdAb 또는 기능성 변이체, 링커, 및/또는 융합 단백질을 암호화하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는 벡터를 제공한다. 상기 벡터는, 예를 들어, 플라스미드, 에피솜, 코스미드, 바이러스 벡터(예컨대, 레트로바이러스 벡터 또는 아데노바이러스 벡터), 또는 파지일 수 있다. 적절한 벡터와 벡터 제조방법은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다(예컨대 Sambrook et al., Molecular Cloning, a Laboratory Manual, 4th edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2012) 및 Ausubel et al., Current Proocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1994, 최신 정보는 온라인에서 이용 가능)를 참조).

[0201] 일부 구현예에 있어서, 본 발명에 따른 하나 이상의 아미노산 서열을 암호화하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 벡터는 그 벡터에 의해 암호화되는 폴리펩티드/단백질을 발현할 수 있는, 임의의 적합한 원핵생물 또는 진핵생물 세포를 포함하는, 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 따라서 본 발명은 본 발명의 벡터를 포함하는 세포(분리된 세포를 포함)를 제공한다. 용이하고 신뢰성 있게 배양할 수 있고, 비교적 빠른 성장속도를 가지며, 잘 알려진 발현 시스템을 가지고, 용이하고 효율적인 형질전환 또는 형질감염이 가능한 숙주 세포가 바람직하다.

[0202] 적절한 원핵생물 숙주 세포의 예시는 *Bacillus* 속(예컨대, *Bacillus subtilis* 및 *Bacillus brevis*), *Escherichia* 속(예컨대, 대장균), *Pseudomonas* 속, *Streptomyces* 속, *Salmonella* 속 및 *Erwinia* 속을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가적인 적절한 원핵생물 숙주 세포는 대장균의 다양한 균주들(예컨대, K12, HB101 (ATCC No. 33694), DH5, DH10, MC1061 (ATCC No. 53338), 및 CC102)을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 숙주 세포는 Tuner™(Novagen), AD494(Novagen), HMS174(Novagen), NovaBlue(Novagen), BLR(Novagen), C41(Lucigen), C43(Lucigen), Lemo21(NEB), NiCo21(NEB), BL21, BL21(DE3), 또는 T7 Express(NEB)이다.

[0203] 일부 구현예에 있어서, 상기 숙주 세포는 이황화결합 형성을 위한 세포질 환경을 제공하는 대장균 균주이다. 예를 들어, 상기 세포질 환경은 티오레독신 및/또는 글루타티온 경로를 최적화하고/하거나 사이토졸 이황화결합 이성화효소를 발현함으로써 달성된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 숙주 세포는 사이토졸 이황화결합 이성화효소(예컨대, DsbC)의 염색체 카피를 구조적으로 발현하는 대장균 균주이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 원핵생물 숙주 세포는 SHuffle® Express(NEB# C3028) 세포(New England Biolabs)이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 원핵생물 숙주 세포는 SHuffle® T7(NEB #C3026) 또는 SHuffle® Express T7 LysY(NEB# C3030) 세포이다. SHuffle®은 글루타레독신 환원효소 및 티오레독신 환원효소에 해당하는 유전자가 결실(Δgor ΔtrxB)되어 있어, 세포질 내에서 이황화결합이 형성될 수 있게 한다. 이러한 돌연변이의 조합은 일반적으로 치명적이지만,

퍼옥시레독신 효소를 암호화하는 유전자에 돌연변이(ahpC*)가 발생하면 치명률이 억제된다. 또한, SHuffle®은 신호 서열을 갖지 않는 원형질막 공간 이황화결합 이성화효소 DsbC를 발현하여, 세포질 내의 DsbC를 유지한다. 이 효소는 다수의 이황화결합을 갖는 단백질에 작용하여 잘못된 산화결합을 바로잡고 적절한 폴딩을 촉진하게 하는 것으로 확인되었다. 이러한 특징(예컨대, 이황화결합 형성을 위한 세포질 환경을 제공하는 것)을 갖는 임의의 다른 세포주를 본 발명의 화합물의 제조에 사용할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 원핵생물 숙주 세포는 Origami™ 또는 Rosetta-gami™이다.

[0204] 효모 진핵 발현 시스템의 예시는, *Saccharomyces* 속, *Pichia* 속, *Kluyveromyces* 속, *Hansenula* 속, 및 *Yarrowia* 속을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0205] 적절한 곤충 숙주 세포는, 예를 들어, Kitts et al., Biotechniques, 14: 810-817 (1993); Lucklow, Curr. Opin. BiotechnoL, 4: 564-572 (1993); 및 Lucklow et al., J. Virol., 67: 4566-4579 (1993)에 기재되어 있다. 곤충 숙주 세포의 예시는 Sf-9과 HI5(Invitrogen, Carlsbad, Calif.)를 포함한다.

[0206] 생체 외 단백질 발현의 예시는, 대장균 용해물, 토끼 망상 적혈구 용해물(RRL), 밀 배아 추출물, 및 곤충세포 용해물(예컨대, SF9 또는 SF21 용해물)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 무세포 발현 시스템은 단백질 합성이 배양된 세포 내에서가 아닌 세포 용해물 내에서 이루어지는 재조합 단백질의 생산이다. 무세포 발현 시스템은, 유전자 형질감염, 세포 배양, 또는 집중적인 단백질 정제를 필요로 하지 않기 때문에, 예컨대 더 빠른 생산 속도와 같은, 전통적인 생체 내 방법을 보완하는 몇 가지 이점과 특징을 제공할 수 있다.

[0207] **다른 약물과의 병용 투여**

[0208] 본 발명의 융합 단백질은 단독으로 또는 다른 약물(예컨대, 보조제로서)과 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 융합 단백질은 다수의 화학요법, 특히 항암제와 함께 병용 투여될 수 있다. 대부분의 화학요법 약물은 알킬화제, 항대사제, 안트라사이클린제, 식물성 알칼로이드제, 토포이소머라아제 억제제, 항체, 및 기타 항-종양제로 분류될 수 있다.

[0209] 본 명세서에서 사용되는, 부가적 또는 조합 투여(병용 투여)는 융합 단백질과 다른 약물을 동일한 또는 상이한 제형에서 동시에 투여하거나, 융합 단백질과 다른 약물을 별도로(예컨대, 연속 투여) 투여하는 것을 포함한다.

[0210] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질은 DNA를 손상시키거나 DNA 복구를 방해하는 항암제와 병용 투여된다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질과 항암제는 상승적으로 작용한다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질은 항암제에 대한 세포의 민감도를, 예를 들어 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 증가시킨다. DNA를 손상시키거나 DNA 복구를 억제하는 항암제의 비제한적인 예시는 카보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 다카바진, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 이포스파미드, 로무스틴, 메클로레타민, 미톡산트론, 옥살리플라틴, 프로카바진, 테모졸로미드, 및 발루비신을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 항암제는 교아세포종에 대해 흔히 사용되는 DNA 파괴성 알킬화제인, 테모졸로미드이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 항암제는 손상된 DNA의 염기 절단 복구 단계를 억제하는, PARP 억제제(예컨대, KU0058948, ABT-888(벨리파립), 올라파립, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231)이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 항암제는 전사 수준에서 DNA 복구를 억제하고 크로마틴 구조를 파괴하는 히스톤 탈아세틸화효소 억제제(예컨대, 보리노스타트; 로미뎁신; 치다마이드; 파노비노스타트; 발프로산; 벨리노스타트; 모세티노스타트; 아벡시노스타트; 엔티노스타트; SB939(프라시노스타트); 레스미노스타트; 지비노스타트; 퀴시노스타트; 티오우레이도부티로니트릴(Kevetrin™); CUDC-10; CHR-2845(테피노스타트); CHR-3996; 4SC-202; CG200745; ACY-1215(리콜리노스타트); ME-344; 설포라판)이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 항암제는 세포 내 유비퀴틴 대사를 방해하여 DNA 복구를 억제하는, 프로테아좀 억제제(예컨대, 보르테조밉; 카르필조밉; 에폭소마이신; 익사조밉; 살리노스포라미드 A)이다. 유비퀴틴은 DNA 복구를 조절하는 신호 분자이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 항암제는 DNA 손상 반응 신호 경로를 변경하여 DNA 복구를 억제하는, 키나아제 억제제(예컨대, ATM 억제제(CP466722 또는 KU-55933); CHK 1 억제제(XL-844, UCN-01, AZD7762 또는 PF00477736), 또는 CHK 2 억제제(XL-844, AZD7762, 또는 PF00477736))이다.

[0211] 본 발명의 융합 단백질과 병용될 수 있는 항암제의 추가적인 예는 알킬화제(예컨대, 테모졸로마이드, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 메클로레타민, 드시클로포스파미, 클로람부실, 다카바진, 로무스틴, 카르무스틴, 프로카바진, 클로람부실 및 이포스파미드), 항대사제(예컨대, 젬시타빈, 메토트렉세이트, 시토신 아라비노사이드, 플루다라빈, 및 플록스유리딘), 항유사분열제, 빈카 알칼로이드(예컨대, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 및 빈데신), 안트라사이클린(예컨대, 악티노마이신 D와 같은 악티노마이신 뿐만 아니라, 독소루

비신, 다우노루비신, 발루비신, 이다루비신, 및 에피루비신을 포함), 세포독성 항생제(미토마이신, 플리카마이신, 및 블레오마이신을 포함), 및 토포이소머라아제 억제제(토포데칸과 같은 캄토테신 및 암사크린, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 및 테니포시드와 같은 에피포도필로톡신의 유도체를 포함)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0212] 본 발명의 융합 단백질과 병용 투여될 수 있는 다른 화학요법제의 예시는 티오테파 및 시클로포스파미드와 같은 알킬화제; 부설판, 임프로설판, 및 피포설판과 같은 알킬 설포네이트; 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파와 같은 아지리딘; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸올로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸아멜라민; 아세토게닌(예컨대, 불라타신 및 불라타시논); 델타-9-테트라히드로칸나비놀(드로나비놀); 베타-라파콘; 라파콜; 콜히친; 베툴린산; 캄토테신(토포데칸의 합성 유사체(CPT-11(이리노테칸), 아세틸캄토테신, 스코폴레틴, 및 9-아미노캄토테신)을 포함; 브리오스타틴; 페메트렉시드; 칼리스타틴; CC-1065(아도젤레신, 카젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 포도필로톡신; 포도필린산; 테니포시드; 크립토파이신(예컨대, 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 돌라스타틴; 듀오카마이신(합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함), 엘류테로빈; 판크라티스타틴; TLK-286; CDP323, 경구용 알파-4 인테그린 억제제; 사르코딕타인; 스폰지스타틴; 클로람부실, 클로마파진, 콜로포스파미드, 에스트라머스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비킨, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 및 우라실 머스타드와 같은 니트로젠 머스타드; 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님누스틴과 같은 니트로소우레아; 엔다이인 항생제와 같은 항생제(예컨대, 칼리키아마이신, 특히 칼리키아마이신 감마 1, 및 칼리키아마이신 오메가 I(예컨대, Nicolaou et al., Angew. Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994) 참조); 다이네마이신 A를 포함하는, 다이네마이신; 에스페라마이신; 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 엔다이인 항생제 발색단; 아클라시노마이신; 악티노마이신; 오트라마이신; 아자세린; 블레오마이신; 칵티노마이신; 카라비신; 카르미노마이신; 카지노필린; 크로모마이신; 닥티노마이신; 다우노루비신; 데토루비신; 6-디아조-5-옥소-L-노르류신; 독소루비신(모르폴리노-독소루비신, 시아노모폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 독소루비신 HC1 리포좀 주사제 및 디옥시독소루비신을 포함); 에피루비신; 에소루비신; 이다루비신; 마르셀로마이신; 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 구엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 및 조루비신과 같은 미토마이신; 메토트렉세이트, 젬시타빈, 테가푸르, 카페시타빈, 에포틸론, 및 5-플루오로우라실(5-FU)과 같은 항대사제; 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테롭테린, 및 트리메트렉세이트와 같은 엽산 유사체; 플루다라빈, 6-머캅토퓨린, 티아미프린, 및 티오구아닌과 같은 퓨린 유사체; 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 시타라빈, 디디옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스우리딘, 및 이마티닙(2-페닐아미노피리미딘 유도체)과 같은 피리미딘 유사체, 및 다른 c-Kit 억제제; 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄과 같은 항부신제; 프롤린산과 같은 엽산 보충제; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코사이드; 아미노레불린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 갈륨 나이트레이트; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄신 및 안사마이토신과 같은 메이탄시노이드; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단몰; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 2-에틸히드라지드; 프로카바진; PSK.RTM. 다당 복합체(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테나우존산; 트리아지쿠온; 2,2,2-트리클로로스에틸아민; 트리코테신(예컨대, T-2 톡신, 베라쿠린 A, 로리딘 A, 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미트브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 티오테파; 예컨대, 파클리탁셀, 카플리탁셀의 알부민-변형된 나노입자 형성, 및 도세탁셀과 같은 탁소이드; 클로람부실; 6-티오구아닌; 머캅토퓨리딘; 메토트렉세이트; 시스플라틴 및 카보플라틴과 같은 백금 유사체; 빈블라스틴; 플라티늄; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 옥살리플라틴; 류코보빈; 비노렐빈; 노반트론; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 이반드로네이트; 토포이소머라아제 저해제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴(DMFO); 레티노산과 같은 레티노이드; 상기 물질들의 약학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체; 및 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론의 병용요법의 약칭인, CHOP, 및 옥살리플라틴과 5-FU 및 류코보빈의 병용요법의 약칭인, FOLFOX와 같은, 상기 물질들 중 둘 이상의 조합을 포함한다. 본 발명의 융합 단백질과 함께 사용될 수 있는 다른 치료제에는 클로드로네이트, NE-58095, 졸레드론산/졸레드로네이트, 알렌드로네이트, 파미드로네이트, 틸루드로네이트, 또는 리세드로네이트와 같은 비포스포네이트; 및 트록사시타빈(1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체), 특히, 예컨대 PKC-알파, Raf, H-Ras, 및 표피 성장인자 수용체(EGFR)와 같이, 비정상적인 세포 증식과 관련된 신호전달 경로에서 발현 또는 유전자를 억제하는 안티센스 올리고뉴클레오티드; Stimuvax 백신, Theratope 백신 및 유전자

치료 백신, 예컨대 Allovectin 백신, Leavectin 백신, 및 Vaxid 백신과 같은, 백신; 토포이소머라아제 1 억제제; 풀베스트란트와 같은 항-에스트로겐제; 이마티닙 또는 EXEL-0862(티로신 키나아제 억제제)와 같은 Kit 억제제; 엘로티닙 또는 세툭시맙과 같은 EGFR 억제제; 베바시주맙과 같은 항-VEGF 억제제; 아리노테칸; rmRH; 라파티닙 및 라파티닙 디토실레이트(GW572016으로도 알려진 ErbB-2 및 EGFR 이중 타이로신 키나아제 소분자 억제제); 17AAG(열충격 단백질(Hsp) 90 독소인 겔다나마이신 유도체), 및 상기 물질들 중 임의의 약학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체를 포함한다.

[0213] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질 또는 약학적 조성물은 5-플루오로우라실(5-FU)과 병용 투여된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질 또는 그의 약학적 조성물은 5-FU 포함 처방법: 예를 들어 FOLFUHD(5-FU 및 류코보린), sLV5FU2(5-FU 및 류코보린), IFL(이리노테칸, 류코보린, 및 5-FU), FLOX(5-FU, 류코보린, 및 옥살리플라틴), mFOLFOX6(옥살리플라틴, 류코보린, 및 5-FU), FOLFOX4(옥살리플라틴, 류코보린, 및 5-FU), FOLFOX7(옥살리플라틴, 류코보린 및 5-FU), FOLFIRI(이리노테칸, 류코보린, 및 5-FU), FOLFOXIRI(이리노테칸, 옥살리플라틴, 류코보린, 및 5-FU), FOLFIRINOX(류코보린 칼슘, 플루오로우라실, 이리노테칸 히드로클로라이드, 및 옥살리플라틴), 또는 CMF(시클로포스파미드, 메토트렉세이트, 및 5-FU)와 병용 투여된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 융합 단백질 또는 그의 약학적 조성물은 5-FU 포함 처방법과 병용 투여된다. 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 상기 언급된 5-FU 포함 처방법 중 어느 하나의 5-FU 성분은 5-FC로 대체된다(예컨대, 5-FC 및 류코보린; 5-FC, 류코보린, 및 이리노테칸; 5-FC, 류코보린, 및 옥살리플라틴; 5-FU, 류코보린, 이리노테칸, 및 옥살리플라틴; 5-FU, 류코보린 칼슘, 이리노테칸 히드로클로라이드, 및 옥살리플라틴; 5-FC, 시클로포스파미드, 및 메토트렉세이트).

[0214] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질 또는 약학적 조성물은 5-FU의 독성 효과를 높이는 하나 이상의 물질과 조합되거나 병용-투여될 수 있다. 상기 5-FU의 독성 효과를 높이는 물질은 피리미딘의 신생 생합성의 효소를 억제하는 약물; 류코보린(Waxman et al., 1982, Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 18, 685-692)과 같이, 5-FU 대사산물(5-FdUMP)의 존재 하에, 티미딜산 합성효소의 억제를 증가시켜, 복제에 필요한, dTMP의 양을 감소시키는 약물; 및 메토트렉세이트(Cadman et al., 1979, Science 250, 1135-1137)와 같,이 디히드로플레이트 환원효소를 억제하고 PRPP(포스포리보실피로포스페이트)의 양을 증가시켜, 5-FU의 세포 내 RNA로의 혼입을 증가시키는 약물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에 있어서, 상기 5-FU의 독성 효과를 높이는 물질은 5-FU의 분해를 억제한다. 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 상기 물질은 기메라실이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 5-FU의 독성 효과를 높이는 물질은 5-FU의 부작용을 감소시킨다. 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 상기 물질은 오테라실 포타슘이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 5-FU의 독성 효과를 높이는 물질은 디히드로피리미딘 탈수소효소를 억제하여 5-FU의 대사를 억제한다. 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 상기 물질은 우라실이다.

[0215] **투여 방법**

[0216] 본 발명의 융합 단백질 또는 약학적 조성물의 전달은 경구, 피하, 정맥 내, 복막 내, 또는 종양 내 투여를 포함하는, 다양한 방법에 의해 수행될 수 있다. 그 밖의 투여 및 전달 경로는 비경구, 예컨대 관절 내, 동맥 내, 근육 내, 피하, 흉막 내, 국소, 피부, 피내, 경피, 피하, 예컨대 경점막, 두개 내, 수강 내, 점막, 호흡기, 비강 내, 삽관, 폐 내, 폐 내 주입, 구강, 설하, 혈관 내, 척수 내, 체강 내, 이온토포레시스, 안구 내, 안구, 선내, 기관, 내 및 림프 내 경로를 포함한다.

[0217] 각 전달/투여 경로는 본 발명에 따른 융합 단백질 제제에 대해 서로 다른 요구사항을 가지며, 상기 제제는 당해 기술분야에서 통상적인 지식을 가지는 자에 의해 일반적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 구강 투여 또는 복막 내 주사의 경우, 상기 sdAb-CD 융합 단백질은 극단적인 조건(즉, 단백질 분해효소 및/또는 산성 pH)에 대한 저항성을 필요로 한다. 필요한 경우, 상기 융합 단백질은 당해 기술분야에 잘 알려진 바와 같이, 펩신 및 키모트립신에 대한 저항성을 개선하기 위해 서열 최적화 또는 추가적인 이황화결합의 도입에 의해 단백질 분해효소에 대해 저항성을 가지도록 할 수 있다. 정맥 내 주사의 경우, 혈청 내에서의 안정성이 중요할 수 있다. 이펙터 도메인 또는 나노입자와 조합되는 대부분의 sdAb는 혈청 내에서 매우 안정적인 것으로 기술되어 있다.

[0218] 일부 구현예에 의하면, 상기 치료적 이용 또는 상기 치료 방법은 약학적으로 허용 가능한 양의 전구약물, 예컨대 시토신 유사체, 특히 5-FC,를 대상 또는 세포에 투여하는 추가적인 단계를 포함한다. 비제한적인 예의 방법으로서, 50 내지 1000 mg/kg/일의 용량, 또는 500 mg/kg/일의 용량 또는 200 mg/kg/일의 용량을, 하루에 1 회 또는 하루에 2 회 이상 사용할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 방법은 최소한 투여 후 1~2 일 내에 약 1 내지 200(예컨대, 10 내지 100) ㎍/mL의 혈청 농도를 얻기에 충분한 5-FC의 초회 부하용량을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 전구약물은 표준 지침에 따라(예컨대, 경구적, 전신적으로) 투여되며, 상기 투여는 본 발

명의 융합 단백질이 투여된 후에 이루어진다. 일부 구현예에 있어서, 상기 전구약물은 경구적으로 투여된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 전구약물은 단일 용량 형태로 투여된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 전구약물은 숙주 생물 또는 세포 내에서 독성 대사물질이 생산되기에 충분한 횟수의 반복 용량으로 투여된다.

[0219] 일부 구현예에 있어서, 상기 전구약물은 생체 내에서 생물학적, 약학적, 또는 치료학적 활성 형태의 5-FC를 제공하기 위해 전환될 수 있는 화합물이다. 상기 광활성화성 화합물은, 예를 들어, UV 광(원격으로 또는 일시적으로 활성화될 수 있는 종양 부위 내에 이식된 광을 포함) 조사시 분리될 수 있는 광감성 링커를 포함할 있다.

[0220] 일부 구현예에 있어서, 5-FC 대신 시토신 유사체가 투여된다. 시토신 디아미나제에 대한 기질일 수 있는 시토신 유사체는 할로겐화된 시토신과 (CD에 의해 5-플루오로우라실(5-FU)로 활성화되는) 전구약물 5-플루오로시토신(5-FC)을 포함한다. 또한, 5-FC의 서방성 제제도 사용 가능하다(예컨대, Toca FC).

[0221] **약학적 조성물**

[0222] 본 발명은 본 발명의 융합 단백질을 하나 이상 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 약학적 조성물은 하나 이상의 본 발명의 융합 단백질과 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 본 발명의 융합 단백질과 그의 임의의 번역 후 변형체 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물은 또한 본 발명의 범위 내에 포함되며, 당해 기술분야에 공지된 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 적절한 부형제는 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 부형제의 선택은, 부분적으로, 상기 조성물이 투여될 수 있는 특정한 부위, 및 상기 조성물을 투여하는 데 이용되는 특정한 방법에 따라 결정될 수 있다. 상기 조성물은 선택적으로 멸균된 것일 수 있다. 상기 조성물은 보관을 위해 냉동되거나 동결건조될 수 있으며 사용하기 전에 적절한 멸균된 담체 내에서 재건될 수 있다. 상기 조성물은, 예컨대 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa. (2013) 및 다른 문헌에 기재된 종래 기술에 따라 제조할 수 있다.

[0223] 용어 "부형제"는 활성 치료 성분 이외의 모든 성분을 총칭한다. 부형제는 불활성 물질, 비활성 물질, 및/또는 약학적 활성이 없는 물질일 수 있다. 부형제는 다양한 목적으로서, 예컨대 담체, 비히클, 희석제, 정제 보조제로서 및/또는 활성 물질의 투여, 및/또는 흡수를 개선하기 위하여 사용될 수 있다.

[0224] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은 특정한 안정성(물리적 및/또는 화학적 안정성)을 갖도록 제조된다. 용어 "물리적 안정성"은 폴리펩티드 또는 단백질이 열-기계적 스트레스에 대한 노출, 및/또는 불안정성화시키는 계면 및 표면(예컨대, 소수성 표면)과의 상호작용의 결과 생물학적 불활성 및/또는 불용성 응집체를 형성하는 경향을 의미한다. 수용성 단백질 제제의 물리적 안정성은 육안 검사에 의해, 및/또는 여러 온도에서 다양한 시간 동안 기계적/물리적 스트레스(예컨대, 교반)에 노출시킨 후 탁도를 측정하여 평가할 수 있다. 또한, 상기 물리적 안정성은 예컨대 티오플라빈 T 또는 "소수성 패치" 프로브와 같은, 단백질의 구조적 상태의 분광 시약 또는 프로브를 사용하여 평가할 수 있다.

[0225] 용어 "화학적 안정성"은 폴리펩티드 또는 단백질 구조의 화학적(특히 공유적) 변화로 인해 원래의 단백질과 비교하여 감소된 생물학적 효능, 및/또는 증가된 면역원성 효과를 잠재적으로 가지는 화학적 분해산물을 형성하는 것을 의미한다. 화학적 안정성은 다양한 환경 조건에 조출 시킨 후 다양한 시간 동안 화학적 분해산물의 양을, 예컨대 SEC-HPLC 및/또는 RP-HPLC로 측정하여 평가할 수 있다.

[0226] 본 발명의 융합 단백질은 치료적으로 약학적 제제로서 사용될 수 있다. 용어 "약학적 제제"는 유효 성분의 생물학적 활성이 유효하도록 하는 형태의 제제로서, 상기 제제가 투여되는 대상에게 과도한 독성을 나타내는 추가적인 성분을 포함하지 않는 것을 의미한다.

[0227] 일부 구현예에 있어서, 약학적 조성물 또는 약학적 제제는 용액, 유탁액, 또는 현탁액(예를 들어, 마이크로입자, 리포좀, 또는 세포 내로 혼입)일 수 있다. 일반적으로, 상기 조성물 또는 제형에는 등장화를 위한 적당량의 약학적으로 허용 가능한 염이 사용된다. 약학적으로 허용 가능한 담체의 예시는, 식염수, 링거액, 및 덱스트로스 용액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 용액의 pH는 바람직하게 약 5 내지 약 8, 보다 바람직하게는 약 7 내지 약 7.5이다. 약학적 조성물 또는 제형은 담체, 증점제, 희석제, 완충제, 보존제, 및/또는 계면활성제를 포함할 수 있다. 적절한 담체는 본 발명의 융합 단백질을 포함하는 고형 소수성 고분자의 반투과성 매트릭스로서, 예컨대 필름, 리포좀, 또는 마이크로입자와 같은 성형 입자 형태의 매트릭스와 같은, 서방형 제제를 포함한다. 당해 기술분야에 숙련된 자는, 예컨대 투여 경로 및 투여되는 조성물의 농도에 따라 특정 담체가 더 적합하다는 것을 자명하게 인식할 것이다. 또한 약학적 조성물 또는 제제는 세포독성제, 세포정지제, 화학요법제, 항균제, 항염제, 및 마취제와 같은 하나 이상의 추가적인 유효 성분을 포함할 수 있다.

[0228] 수성 환경에서 본 발명의 융합 단백질의 용해를 돕기 위하여 계면활성제를 습윤제로서 첨가할 수 있다. 계면활성제는 라우릴 황산 나트륨, 디옥틸 나트륨 설포숙시네이트, 및 디옥틸 나트륨 설포네이트와 같은 음이온성 세제를 포함할 수 있다. 양이온성 세제를 사용할 수 있으며 염화 벤잘코늄 또는 염화 벤제토늄이 포함될 수 있다. 제제 내에 계면활성제로서 사용될 수 있는 비이온성 세제는 라우로마크로골 400; 폴리옥실 40 스테아레이트; 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 10, 50, 또는 60; 글리세롤 모노스테아레이트; 폴리소르베이트 20, 40, 60, 65, 또는 80; 자당 지방산 에스테르; 메틸 셀룰로스; 및 카르복시메틸 셀룰로스를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 계면활성제는 상기 융합 단백질의 약학적 조성물 또는 제제 내에 단독으로 또는 여러 비율의 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물 또는 제제 내에는 퀩티드의 흡수를 증가시킬 수 있는 첨가제가 포함될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 상기 조성물 또는 제제는 지방산인 올레산, 리놀레산, 및 리놀렌산 중 하나 이상을 포함한다.

[0229] **사용 방법**

[0230] 본 발명의 융합 단백질은, 예를 들어, 증식성 질환(암/종양, 재협착, 녹내장, 흉터 형성)의 치료에 이용될 수 있다. 일부 태양에 있어서, 본 발명은 융합 단백질 또는 그의 약학적 조성물 또는 제형을 암 또는 본 명세서에 기재된 임의의 질환을 가지는 대상에게 투여하여, 상기 질환이 치료되도록 하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 치료적 용도 외에, 본 발명의 상기 융합 단백질, 약학적 조성물, 및/또는 약학적 제제는 진단 또는 연구의 용도로 이용될 수 있다.

[0231] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질, 또는 그의 약학적 조성물 또는 제형은 대장암, 식도암, 위암, 췌장암, 유방암, 기저세포암, 보웬병, 및 자궁경부암과 같은, 당해 기술분야에 알려진 임의의 암을 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 안구표면 편평상피세포암을 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질, 약학적 조성물, 및/또는 약학적 제제는 흑색종, 신세포암, 폐암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 대장암, 담낭암, 후두암, 간암, 갑상선암, 위암, 침샘암, 전립선암, 췌장암, 담관암, 식도암, 골암, 자궁내막암, 난소암, 연부조직 육종, 또는 메르켈세포암을 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질, 약학적 조성물, 및/또는 약학적 제제는 고형 종양을 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 고형 종양은 대장암, 결장암, 췌장암, 또는 두경부암이다.

[0232] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질, 약학적 조성물, 및/또는 약학적 제제는 광선각화증 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질, 약학적 조성물, 및/또는 약학적 제제는 눈 및/또는 눈 주위 수술에서 보조요법으로 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질, 약학적 조성물, 및/또는 약학적 제제는 비후성 반흔(HTS) 및/또는 켈로이드 반흔의 치료에 사용될 수 있다.

[0233] 용어 "치료" (또는 "치료하다")는 질환을 치유, 완화, 또는 안정화할 목적으로 환자를 의료적으로 처치하는 것을 의미한다. 이 용어는 능동적 치료, 즉, 질환, 병리적 상태, 또는 장애를 특이적으로 개선하는 것을 목표로 하는 치료를 포함하며, 또한 원인 치료, 즉, 관련 질환, 병리적 상태, 또는 장애의 원인을 제거하는 것을 목표로 하는 원인 치료를 포함한다. 또한, 이 용어는 완화 치료, 즉, 질환, 병리적 상태, 또는 장애를 치유하는 것이 아닌 증상 완화를 목표로 하는 치료; 예방 치료, 즉, 관련 질환, 병리적 상태, 또는 장애의 진행을 최소화하거나 부분적으로 또는 완전히 억제하는 것을 목표로 하는 치료; 및/또는 지지 치료, 즉, 관련 질환, 병리적 상태, 또는 장애의 개선을 목표로 하는 다른 특정한 치료를 보완하는 치료를 포함한다.

[0234] 용어 "치료적 유효"는 상기 사용되는 단백질, 조성물, 또는 제제의 양이 질환 또는 장애의 하나 이상의 원인 또는 증상을 완화하는 데 충분한 양이라는 것을 의미한다. 이러한 완화는 단지 감소 또는 변화만을 요하며, 반드시 제거를 요하는 것은 아니다. 암을 치료하기 위한 단백질, 조성물, 또는 제제의 치료적 유효량은 바람직하게 종양의 퇴화를 야기하거나 종양이 방사선요법 또는 화학요법에 민감해지도록 하기에 충분한 양이다. 치료에 사용되는 본 발명의 융합 단백질, 약학적 조성물, 및/또는 약학적 제제의 양은 선택된 특정 sdAb(또는 그의 기능성 변이체) 및 융합 단백질뿐 아니라 투여 경로, 치료 대상 증상의 성질, 환자의 나이 및 상태 등의 요인에 따라 달라지게 되며, 다른 요인들 중에, 해당 의사 또는 임상의의 재량에 따라 최종적으로 결정된다. 또한, 본 발명의 융합 단백질, 약학적 조성물, 및/또는 약학적 제제의 용량은 표적 세포, 종양, 조직, 이식편, 또는 기관에 따라 달라질 수 있다.

[0235] 일반적으로 임상의는 위에 언급된 요인들을 고려하여 적절한 용량을 결정할 수 있을 것이다. 또한, 임상의는 구체적인 경우에 있어, 예를 들어, 위에 언급한 요인들을 기초로 하여 자신의 전문적 판단에 따라, 이러한 양과 다른 용량을 선택할 수 있음도 명백하다. 일반적으로, 투여되는 양에 대한 일부 지침은 친화도/친화력, 효능,

체내 분포, 반감기, 및 숙련된 자에게 잘 알려진 유사한 요인들의 차이를 고려하여, 실질적으로 동일한 경로를 통해 투여되는 동일한 표적에 대한 종래의 상당한 항체 또는 항체 단편에 일반적으로 투여되는 양으로부터 얻을 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 융합 단백질은 일반적으로 하루에 체중 1 kg 당 1 그램과 0.01 마이크로그램 사이, 바람직하게는 하루에 체중 1 kg 당 0.1 그램과 0.1 마이크로그램 사이, 예컨대 하루에 체중 1 kg 당 약 1, 10, 100, 또는 1000 마이크로그램의 양으로, 연속적으로(예컨대, 주입 방식으로), 1 일 1 회 용량으로 또는 1 일 수회 분할투여 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질은 약 10 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 융합 단백질은 약 10 mg/kg/일 내지 약 60 mg/kg/일의 양으로 투여된다.

[0236] 본 발명의 융합 단백질의 다른 적절한 용량은, 예컨대 동물 또는 사람의 총 체중을 기준으로 1 pg/kg 내지 60 mg/kg의 범위일 수 있으나; 상기 또는 하기의 이러한 예시적 범위는 본 발명의 범위 내에 있다. 1 일 비경구 용량은 총 체중의 약 0.00001 ㎍/kg 내지 약 20 또는 약 40 mg/kg(예컨대, 약 0.001 ㎍/kg, 약 0.1 ㎍/kg, 약 1 ㎍/kg, 약 5 ㎍/kg, 약 10 ㎍/kg, 약 100 ㎍/kg, 약 500 ㎍/kg, 약 1 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 또는 상기 수치들 중 어느 둘에 의하여 정의되는 범위), 바람직하게는 총 체중의 약 0.1 ㎍/kg 내지 약 10 mg/kg(예컨대, 약 0.5 ㎍/kg, 약 1 ㎍/kg, 약 50 ㎍/kg, 약 150 ㎍/kg, 약 300 ㎍/kg, 약 750 ㎍/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 5 mg/kg, 또는 상기 수치들 중 어느 둘에 의하여 정의되는 범위), 보다 바람직하게는 총 체중의 약 1 ㎍/kg 내지 5 mg/kg(예컨대, 약 3 ㎍/kg, 약 15 ㎍/kg, 약 75 ㎍/kg, 약 300 ㎍/kg, 약 900 ㎍/kg, 약 2 mg/kg, 약 4 mg/kg, 또는 상기 수치들 중 어느 둘에 의하여 정의되는 범위), 더욱 바람직하게는 하루 당 총 체중의 약 0.5 내지 15 mg/kg(예컨대, 약 1 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 13 mg/kg, 또는 상기 수치들 중 어느 둘에 의하여 정의되는 범위)일 수 있다. 치료적 또는 예방적 효능은 치료 대상 환자를 주기적으로 평가하여 모니터링할 수 있다. 증상에 따라, 수일 이상에 걸쳐 반복 투여가 요구되는 경우, 원하는 질환 증상의 억제가 나타날 때까지 치료를 반복할 수 있다. 그러나, 다른 용량 요법이 유용할 수 있으며 이는 본 발명의 범위 내에 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물을 일회적으로 볼루스 투여하거나, 수차례 볼루스 투여하거나, 연속적으로 주입하여 원하는 용량을 전달할 수 있다. 본 발명의 융합 단백질은 본 명세서의 다른 곳에 예시된 다른 투여 방법을 이용하여 투여할 수도 있다.

[0237] **실시예**

[0238] **실시예 1. 포유동물 발현 플라스미드의 제작**

[0239] 당해 기술분야에서 일반적으로 이용되는 재조합 DNA 기술에 의해 CD-융합 단백질의 발현 플라스미드를 제작하였다. 이하에서 일부 발현 플라스미드의 제작 방법/구조를 설명한다.

[0240] (1) Rituxan-CD-CD 발현 플라스미드

[0241] Rituxan-CD-CD 융합 단백질의 구조를 도 1A에 도시하였다. Rituxan 중쇄, Rituxan 경쇄 및 효모 시토신 디아미나제의 핵산 서열은 유전자 합성에 의해 합성할 수 있다. SP-RituxanHC-CD-링커-CD(서열번호 89) 및 SP-RituxanLC(서열번호 90)를 포함하는 암호화 단편을 중복 PCR(overlapping PCR)에 의해 생성하였다. 이어, SP-RituxanHC-CD-링커-CD와 SP-RituxanLC을 포함하는 암호화 단편을 각각 AvrII/BstZ171 부위와 EcoRV/PacI 부위를 통해 pCHO1.0 벡터 내로 클로닝하였다(*SP: 신호 펩티드)

[0242] (2) Herceptin-CD 발현 플라스미드

[0243] Herceptin-CD 융합 단백질의 구조를 도 1B에 도시하였다. Herceptin 가변 부위 및 효모 시토신 디아미나제의 핵산 서열은 유전자 합성에 의해 합성할 수 있다. SP-HerceptinHC-CD(서열번호 91) 및 SP-HerceptinLC(서열번호 92)를 포함하는 암호화 단편을 중복 PCR에 의해 생성하였다. 이어 단편 SP-HerceptinHC-CD와 SP-HerceptinLC을 각각 AvrII/BstZ 171 부위와 EcoRV/PacI 부위를 통해 pCHO1.0 벡터 내로 클로닝하였다.

[0244] **실시예 2. 포유동물 세포에서 Rituxan-CD-CD 및 Herceptin-CD의 생산**

[0245] 포유동물 발현 단백질의 생산을 위하여, Rituxan-CD-CD 및 Herceptin-CD를 FreeStyle Max™의 형질감염 프로토콜에 따라 FreeStyle Max™ 시약을 사용하여 CHO-S™ 세포(Thermo)에 의해 임시 발현하였다. 형질감염 72 시간 후에 상등액을 수거하였다. 이어 상등액을 (1) ELISA에 의해 정량하여 단백질 역가를 결정하고, (2) 단백질 A에 의해 정제하고 비환원성 PAGE에 발현 양상을 확인하고, (3) CD 활성 분석을 위해 농축하였다.

[0246] Rituxan-CD-CD 및 Herceptin CD의 발현 역가는, 각각 0.002 ㎍/mL 및 0.5 ㎍/mL이었다. 두 융합 단백질 모두 CD 활성을 가지고 있었다. Rituxan-CD-CD는 단백질 A 정제 후에도 PAGE에 의해 거의 검출되지 않았다(데이터는

제시하지 않음). 비환원성 PAGE에 의한 분석하였을 때 Herceptin-CD는 다량체로 응집된 것이 확인되었다(도 1B).

[0247] **실시예 3. 대장균 발현 플라스미드의 제작**

[0248] 각 융합 단백질의 암호화 서열은 두 개의 주요 성분인 sdAb와 같은 항원 인식 단편 (표적화 도메인), 항원 결합 단편, 또는 엔도스타틴을 암호화하는 성분; 및 효모 시토신 디아미나제 단편을 암호화하는 성분을 포함한다. 링커 펩티드 서열을 암호화하는 암호화 서열은 주요 성분을 연결하며, 상기 링커는 발현시, 상기 표적화 도메인 단백질 성분 또는 상기 CD 성분의 기능을 방해하지 않는다. 발현 플라스미드를 도 2A에 나타난 바와 같이 개요도로 간략화하였다.

[0249] (1) 단일 도메인 항체-CD 발현 플라스미드

[0250] sdAb 및 효모 시토신 디아미나제의 핵산 서열은 유전자 합성에 의해 합성할 수 있다. sdAb-CD 융합 단백질의 암호화 단편을 특정 프라이머를 사용하여 중복 PCR에 의해 얻었다. sdAb와 CD 사이의 링커 펩티드 서열은 $(GGGGS)_3$(서열번호 188)이었다. 단편들을 XbaI 및 XhoI 부위를 통해 pET28a 벡터(Novagen) 내로 클로닝하였다(도 2A). CD 돌연변이 또는 VHH 돌연변이를 갖는 융합 단백질 변이체를 중복 PCR에 의해 생산하였다.

[0251] (2) 항원 결합 단편-CD 발현 플라스미드

[0252] 효모 시토신 디아미나제의 핵산 서열을 유전자 합성에 의해 합성하였다. 항원-결합 단편-CD(서열번호 81 내지 84)의 암호화 단편을 특정 프라이머를 사용하여 연장 PCR(extention PCR)에 의해 얻었다. 항원 결합 단편과 CD 사이의 링커 펩티드 서열은 $(GGGGS)_3$(서열번호 188)이었다. 이 단편들을 XbaI 및 XhoI 부위를 통해 pET28a 벡터(Novagen) 내로 클로닝하였다(도 2A).

[0253] (3) 엔도스타틴-CD 발현 플라스미드

[0254] 엔도스타틴 및 효모 시토신 디아미나의 핵산 서열을 유전자 합성에 의해 합성하였다. 엔도스타틴-CD 융합 단백질(서열번호 85)의 암호화 단편을 특정 프라이머를 사용하여 중복 PCR에 의해 얻었다. 항원 결합 단편과 CD 사이에 위치하는 링커 펩티드 서열은 $(GGGGS)_3$(서열번호 188)이었다. 이 단편들을 XbaI 및 XhoI 부위를 통해 pET28a 벡터(Novagen) 내로 클로닝하였다(도 2A).

[0255] **실시예 4. 대장균에서 CD 융합 단백질의 생산**

[0256] 생산을 위하여, 상기 발현 플라스미드를 표준 형질전환 절차에 따라 SHuffle® T7 express 또는 T7 Express 대장균 수용세포(New England Biolabs) 내로 형질전환하였다.

[0257] 단백질 특성의 예비 평가를 위해, 재조합 단백질을 약 300 mL의 생산 규모로 발현 및 정제하였다. 단백질 발현을 위하여, 상기 리프레쉬된 형질전환주를 30 ℃(SHuffle® T7 Express 세포) 또는 37 ℃(T7 Express 세포)에서 OD600이 0.4~0.8(I_0)에 도달할 때까지 선택 배지 내에서 1:100의 희석 배율로 접종하였다. 0.4 mM의 IPTG(Uni-region)를 가하여 단백질 발현을 유도하였다. T7 Express 세포의 경우, 유도된 배양액을 37 ℃에서 5 시간 동안 인큐베이션하였다. SHuffle® T7 Express 세포의 경우, 유도 이후 생산을 위한 온도는 25 ℃ 또는 30 ℃였고, 생산을 위한 온도는 25 ° 였다. 유도 온도는 30 ℃였다. 유도 후 5 시간이 지난 시점에서(I_5), 배양액을 수거하고 초음파 처리에 의한 세포 용해를 위해 PBS에 재현탁하였다. 세포 용해물로부터 가용성 분획과 불용성 분획을 분리하여 수거하였다. 세포 용해물의 가용성 분획은 먼저 실온에서 1 시간 동안 Ni Sepharose 비드(GE Healthcare)로 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, Ni 비드(GE)를 20 mM, 40 mM 및 80 mM의 이미다졸 구배(각각, W1, W2 및 W3)로 세척하였다. 각 융합 단백질을 150 mM 및 250 mM의 이미다졸(E1 및 E2)을 포함하는 완충액으로 용출하였다. 각 단계의 시료들을 SDS-PAGE로 분석하여 발현 및 정제 프로필을 평가하였다. 정제된 재조합 단백질을 수거하고, SDS-PAGE, SEC-HPLC, CD 활성 및 항원 결합 활성 분석을 위해 5% 글리세롤이 포함된 PBS로 옮겼다. 모든 재조합 단백질의 발현 역가, 물리화학적 특성, CD 활성 및 항원 결합 활성을 평가하였으며 도 2B에 요약하였다. 발현 프로필을 도 2C 및 도 2D에 제시하였다. 정제된 sdAb-CD의 SDS-PAGE, SEC-HPLC, CD 활성 및 항원 결합 활성 분석 결과를 도 3, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 및 6B에 제시하였다.

[0258] 그 결과는 sdAb-CD 융합 단백질은 대부분 가용성 형태로 발현되며 SDS-PAGE 및 SEC-HPLC 분석 동안 적합한 순도를 보임이 확인되었다. 소규모 생산 동안 sdAb-CD 융합 단백질의 역가는 약 10 ㎍/mL 이상이었고, 대규모 생산의 경우 역가를 160 내지 400 mg/L까지 증가시킬 수 있으며, 산업적 생산에 적합한 과정 최적화후 > 1 g/L까지

증가시킬 수 있다. 모든 sdAb-CD 융합 단백질은 항원 결합 활성과 CD 활성을 유지하였다.

[0259] 이와 대조적으로, 엔도스타틴-CD는 가용성 형태로 발현될 수 없었으므로, 산업적 생산에는 부적합하다. 항원 결합 단편-CD 융합 단백질은, 분자량은 더 작지만, 가용성 형태로 발현되는 것으로 보였다. 항원 결합 단편-CD 융합 단백질의 대부분은 이량체 또는 다량체의 형태로 응집하였으며, 항원 결합 단편은 CD와의 융합의 결과 항원 결합 활성을 상실하였다.

[0260] 10 종 이상의 sdAb-CD 융합 단백질과 5 종의 표적화 항원을 시험하였고, 데이터는 sdAb와 CD 모두 생물학적 활성을 유지하여 sdAb는 CD와의 융합에 적합한 항원 결합 단편임을 보여주었다.

[0261] **실시예 5. 여러 대장균 균주로부터 생산된 sdAb-CD의 안정성 연구**

[0262] 3VGR19-CD-H의 발현 플라스미드를 각각 SHuffle® T7 Express 및 T7 Express 대장균 수용세포 내로 형질변환하였다. SHuffle® T7 Express 및 T7 Express 내 3VGR19-CD-H의 발현 프로필은 유사한 것으로 나타났다(도 8).

[0263] SHuffle® T7 Express 및 T7 Express 대장균 수용세포로부터 발현된 3VGR19-CD-H 융합 단백질을 정제하고 다음과 같은 4 종의 완충액 내로 3 mg/mL의 농도로 투석하였다: (1) PBS (2) PBS 내의 1% 글리세롤 (3) PBS 내의 5% 글리세롤 (4) PBS 내의 3% 만니톨. 각 완충액 내의 정제된 단백질을 37 ℃에서 3 시간, 37 ℃에서 8 시간, 그리고 4 ℃에서 1 주 동안 인큐베이션한 후 외양을 관찰하고, 그 결과를 표 1에 요약하였다. "+"의 수는 탁도의 수준을 나타낸다. "+/-"는 응집이 거의 관찰되지 않았음을 의미한다. 이러한 결과는 SHuffle® T7 Express 세포는 물론 T7 Express 세포로부터 발현된 3VGR19-CD-H에서도 다량의 침전이 관찰되었음을 보여준다.

표 1

[0264] T7 Express 및 SHuffle® T7 Express로부터 생산된 sdAb-CD의 안정성

탁도	T7 Express				SHuffle® T7 Express			
완충액	1	2	3	4	1	2	3	4
37 ℃, 3 시간	+++++	+++++	+++++	+++++	-	-	-	-
37 ℃, 8 시간	+++++	+++++	+++++	+++++	-	-	-	-
4 ℃, 1 주	+++	+++	+	++	+/-	+/-	+/-	+/-

[0265] **실시예 6. sdAb-CD 융합 단백질의 5 L 유가 배양 발효**

[0266] 생물 반응기 조건 내에서 본 발명의 sdAb-CD 융합 단백질의 생산을 평가하기 위하여, 5 L 유가 배양 발효를 수행하였다. 동결된 세포를 30 ℃에서 4~6 시간 동안 2 mL의 선택 배지 내로 접종한 다음, 종균 배양으로서 1:1000의 희석 배율로 200 mL의 선택 배지 내로 접종하였다. 다음 날, 종균 배양액을 5 L 발효조 내로 접종하였다. 온도는 30 ℃로, pH는 7.2 ± 0.1로, DO는 25%로, 기체 유동속도는 1~1.5 vvm으로 설정하였다. 글루코스 농도가 0.3 g/L 이하일 때 공급(feeding)을 시작하였으며, 글루코스 농도가 0.5~1 g/L으로 유지되도록 공급 속도를 조정하였다. OD600가 60에 도달하였을 때, 0.4 mM IPTG를 가하여 단백질 발현을 유도하였다. 세포가 정체기에 도달하였을 때 유가 배양액을 수거하였다. 마지막으로, 정체기에 도달하였을 때 발효 과정을 중단시켰다. 정제 후 sdAb-CD의 생산 역가는 약 160~400 mg/L이었다. TC4의 생산 역가는 과정 최적화 공정을 통해 1~1.3 g/L까지 증가시킬 수 있다.

[0267] **실시예 7. sdAb-CD 융합 단백질의 대규모 정제**

[0268] HIS-태그를 갖는 융합 단백질

[0269] 세포 펠릿을 20 mM Tris HCl, 0.5 M NaCl, 20 mM 이미다졸, 및 5% 글리세롤로 구성된 pH 8.0의 완충액에 재현탁하고, 850~950 바에서 10 분 이내로 균질화기(APV2000)로 2 회 균질화하였다. 얻어진 균질액을 22000xg로 60 분 동안 4 ℃에서 원심분리하여 투명하게 만들고 여과하였다. 이어 세포 용해물에 대해 Ni Sepharose 컬럼과 이온 교환 Q-Sepharose 컬럼을 이용하여 FPLC를 수행하였다. 세포 용해물을 20 mM Tris HCl, 0.5 M NaCl, 20 mM 이미다졸, 및 5% 글리세롤을 포함하는 pH 8.0의 Ni Sepharose 컬럼에 로딩한 다음, 0~500 mM의 이미다졸 구배로 pH 8.0의 20 mM Tris HCl, 0.5 M NaCl, 및 5% 글리세롤로 용출하였다. 용리액을 20 mM Tris HCl, 170 mM NaCl, 5% 글리세롤을 포함하는 pH 8.0의 이온-교환 Q-Sepharose 컬럼에 로딩하고, 정제산물로 통과액을 얻은 다음 pH 8.0의 20 mM Tris HCl, 1000 mM NaCl, 및 5% 글리세롤로 세척하여 불순물과 응집체를 제거하였다. 정제된 융합 단백질을 SDS-PAGE에 의해 분석하였다. 그 결과 정제된 sdAb-CD 융합 단백질은 모두 정제 후 높은 순도를 보

이는 것으로 확인되었다(도 7A).

[0270] HIS-태그가 없는 융합 단백질

[0271] 세포 펠릿을 5% 글리세롤 내에 20 mM Tris-HCl과 150 mM NaCl로 구성된 pH 8.0의 완충액에 재현탁하고, 850~950 바에서 10 분 이내로 균질화기(APV2000)로 2 회 균질화하였다. 얻어진 균질액을 22000xg로 60 분 동안 4 ℃에서 원심분리하여 투명하게 만들고 여과하였다. 여과액을 rProteinA 친화성 컬럼(Repligen)과 이온-교환 컬럼 음이온 교환 컬럼 Q-Sepharose(GE)으로 정제하였다. rProteinA 친화성 컬럼을 위한 완충액 시스템(결합 및 세척용)은 pH 8.0으로서 5% 글리세롤, 20 mM Tris-HCL 및 150 mM NaCl을 포함하였고, 50 mM 글리신, 및 5% 글리세롤을 포함하는 pH 3.0 완충액으로 용출을 수행하였으며, 용출 후 생성물을 pH 9.0의 1 M Tris-HCl로 1 내지 25의 비율로 중화하였다. 이온-교환 컬럼 크로마토그래피를 위한 완충액은 pH 8.0으로서 5% 글리세롤, 20 mM Tris-HCl 및 150 mM NaCl을 포함하였다. 이어 정제 산물을 5 kDa(포어 크기) TFF 시스템으로 여과하여 산물을 농축(접촉 유동 여과; Merck Millipore)하고, 10 kDa Amicon 필터(Merck Millipore)로 완충액을 교환하였다(도 7B).

[0272] **실시예 8. sdAb-CD 융합 단백질의 크기 배제 크로마토그래피 분석**

[0273] 각 융합 단백질의 순도를 조사하기 위하여, BioSep SEC-s2000(Phenomenex) 또는 Superdex 200 Increase(GE Healthcare) 10/300 컬럼 수지를 사용하여 SEC-HPLC 크로마토그래피를 수행하였다. 위에서 만든 단백질 시료를 먼저 5% 글리세롤을 포함하는 PBS 내에서 1 또는 2 mg/mL로 희석하였다. 이 시료를 0.2 μm 시린지 필터(PureTech)를 사용하여 여과하고 SEC-HPLC 분석을 위해 PP Insert(Thermo) 내에 위치시켰다. BioSep SEC-s2000의 이동상은 pH 7.0으로 0.3 M 염화나트륨을 포함하는 0.1 M 인산나트륨이었다. Superdex 200 Increase의 이동상은 PBS의 5% 글리세롤이었다. 각 컬럼의 유동 속도는 0.5 mL/min이었다. 컬럼 온도는 25 ± 2 ℃로 설정하고, 오토샘플러 온도는 10 ± 2 ℃로 설정하였다. UV280에서의 흡광도에 의해 단백질을 검출하였다. 그 결과는 항-VEGFR2 sdAb-CD 융합 단백질 3VGR19-CD-H, 4VGR17-CD-H, 및 4VGR38-CD-H의 순도가 각각 약 71%, 약 74%, 및 약 71%임을 보여주었다(도 4A). 항-EGFR sdAb-CD 융합 단백질 VHH122-CD-H 및 7D12-CD-H의 순도는 각각 약 83% 및 약 87%이었다(도 4A). 7D12-CDoem3-H와 7D12-CDoem3 순도는 각각 약 88% 및 약 93%이었다(도 4A). 정제 과정의 최적화 후, 순도는 약 95% 또는 그 이상에 도달할 수 있다(도 4B).

[0274] **실시예 9. sdAb-CD 융합 단백질의 시토신 디아미나제 활성**

[0275] CD 융합 단백질의 시토신 디아미나제 활성을 조사하기 위하여, 상기한 바와 같이 sdAb-CD 융합 단백질을 제조하고, 단계적으로 희석한 융합 단백질 시료를 0.25% BSA 및 0.05% Tween 20을 포함하는 완충액 내의 20 mM 5-FC와 혼합하고, 혼합액을 37 ℃에서 90 분 동안 인큐베이션하였다. 이어 10% 트리클로로아세트산을 이용하여 반응을 정지시키고 상등액 수고를 위해 혼합액을 4 ℃에서 원심분리하였다. 5-FC와 5-FU의 존재를 각각 290 nm 및 255 nm에서의 흡광도에 의해 검출하였다.

[0276] 이러한 결과는 VEGFR2를 표적화하는 시험된 sdAb-CD 융합 단백질이 5-FC를 5-FU로 전환하였음을 입증한다(도 5A). EGFR, HER2, HER3, 또는 CEA를 표적화하는 sdAb-CD 융합 단백질에 대해서도 비슷한 결과가 얻어졌다(도 5A 및 도 5B).

[0277] **실시예 10. sdAb-CD 융합 단백질의 항원 결합 친화도**

[0278] 인간 VEGFR2와 본 발명의 sdAb-CD 융합 단백질 사이의 결합을 ELISA에 의해 테스트하였다. VEGFR2 결합 분석을 위하여, 코팅 항체 인간 VEGFR2-Fc(Sino Biological)를 코팅 완충액(100 mM $NaHCO_3$ + 32 mM Na_2HCO_3) 내에서 1 μg/mL로 희석하였다. 블로킹 완충액(0.25% BSA, 0.05% Tween-20, 0.05% NaN_3, 1 mM EDTA)으로 2 시간 동안 인큐베이션하여 블로킹을 수행하였다. 시험된 융합 단백질 시료를 블로킹 완충액 내에서 준비하고 결합을 위한 웰에 가하였다. 토끼 항-His-HRP(abcam)를 0.25% BSA 및 0.05% Tween 20을 포함하는 검출용 완충액 내에서 500배 희석하였다.

[0279] EGFR 결합 분석을 위하여, ELISA 플레이트를 코팅 완충액 내의 농도 1 μg/mL의 hEGFR-Fc(Sino Biological)로 코팅하였다. 블로킹 완충액(0.25% BSA, 0.05% Tween-20, 0.05% NaN_3, 1 mM EDTA)으로 2 시간 동안 인큐베이션하여 블로킹을 수행하였다. 블로킹 후, 시료를 블로킹 완충액 내에서 단계적으로 희석하고 결합을 위한 웰에 1 시간 동안 첨가하였다. 마지막으로, 2차 항체(토끼 항-His-HRP)를 0.25% BSA 및 0.05% Tween 20을 포함하는 검출용 완충액 내에서 희석하였다.

[0280] HER2, HER3 및 CEA 결합 분석을 위하여, 각 분석에서 코팅 항체는 각각 인간 ErbB2/Her2-Fc(Aero Biosystem), 인간 ErbB3/Her3-Fc(Aero Biosystem), 및 인간 CEACAM5-Fc(Novoprotein)이었다.

[0281] 그 결과는 3VGR19-CD-H, 4-VGR17-CD-H, 및 4VGR38-CD-H는 VEGFR2에 결합하고; VHH122CD-H 및 7D12-CD-H는 EGFR에 결합하며; 5F7-CDoem3-H, 47D5-CDoem3-H, 및 2D3-CDoem3-H는 HER2에 결합하고, NbCEA5-CDoem3-H 및 AntiCEA-CDoem3-H는 CEACAM5에 결합하며; BCD090-M2-CDoem3-H는 HER3에 결합하는 것을 보여주었다(도 6A 및 도 6B).

[0282] **실시예 11. sdAb-CD 융합 단백질의 세포-기반 세포독성 분석**

[0283] 프로토콜 A:

[0284] 여러 항-EGFR sdAb-CD 융합 단백질들과 5-FC의 조합의 세포독성을 MDA-MB-231(인간 유방암) 및 A431(인간 편평 세포암) EGFR 발현 암세포주에서 시험하였다. 먼저, 세포를 96-웰 플레이트에 30,000 세포/웰로 분주하고 성장 배지(DMEM(Gibco) + 10% FBS)에서 37 ℃로 밤새 인큐베이션하였다. 16~18 시간 동안 인큐베이션한 후, 웰을 PBS로 1 회 세척하였다. 100 μL의 100 ㎍/mL 융합 단백질을 각 웰에 가하고 1 시간 동안 37 ℃에서 인큐베이션하였다. PBS로 세척하여 잉여 융합 단백질을 제거한 후, 지시된 농도로 100 μL의 5-FC 또는 5-FU를 각 웰에 가하고 72 시간 동안 인큐베이션하였다. 마지막으로, 10 μL/웰의 세포 증식 시약 WST-1(Roche)을 가하고 세포를 37 ℃에서 4 시간 동안 인큐베이션하였다. 세포 생존을 ELISA 리더를 사용하여 OD450(WST-1) 및 OD690(기준 파장) 흡광도로 측정하였다. 그 결과 각 시험된 sdAb-CD 융합 단백질과 5-FC의 조합은 MDA-MB-231 및 A431 세포주 모두에서 암세포의 생존을 감소시키는 것으로 확인되었다(도 9A 및 도 9B).

[0285] 프로토콜 B:

[0286] 다른 분석 방법으로서, 본 발명의 항-EGFR sdAb-CD 융합 단백질과 5-FC의 조합의 세포독성을 A431, Bx-PC3, Cal-27, 및 FaDu 암세포주서 시험하였다. C-말단 His-태그를 갖는 CD 단백질(CDoem3-H)을 음성 단백질 대조군(NP)으로 사용하였다. 먼저, 세포를 2 μM NP 또는 sdAb-CD를 포함하는 4 mL의 배양배지에 재현탁하고 37 ℃에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 각 세포주에 대한 성장 배지로는 ATCC에 제시한 것을 사용하였다: A431: CRL-1555™; FaDu: HTB-43™; Cal 27: CRL-2095™; BxPC-3:CRL-1687™. 이어 세포를 PBS로 3 회 세척하고 96-웰 플레이트 내에 30,000 세포/웰로 재분주하였다. 지시된 농도의 5-FC를 웰에 가하고 37 ℃에서 72 시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 10 μL의 세포 증식 시약 WST-1을 가하고 혼합액을 37 ℃에서 3 시간 동안 인큐베이션하였다. 세포 생존을 ELISA 리더를 사용하여 OD450 및 OD690에서 측정하였다. 그 결과 항-EGFR sdAb-CD 융합 단백질은 모든 시험된 암세포주에서 생존율이 감소하는 것으로 나타났다(도 10A 및 도 10B).

[0287] **실시예 12. A431 이종이식 모델에 대한 sdAb-CD 단백질의 시험**

[0288] 7D12-CDoem3 또는 7D12-CDoem3-H 융합 단백질의 치료 효과를 NOD-SCID 수컷 마우스(LASCo)에서 A431 이종이식 모델로 평가하였다. 2.5×10^6 개의 A431 종양세포를 체중 20 내지 27 g인 마우스의 오른쪽 옆구리 부분에 피하 주사하였다. 종양의 크기가 200~300 mm^3에 도달한 후(종양 이식 후 약 10 일 뒤), 마우스들을 무작위로 다른 처리군(n = 6)으로 배정하였다. 지시된 양의 비히클(PBS), 5-FU(복막 내), 5-FC(복막 내), 및 sdAb-CD 융합 단백질(정맥 내)을 4 주 동안 주 2 회 투여하였다. 종양의 고체 질량을 측정하였으며 종양 부피의 차이의 유의성을 Student의 t-검정에 의해 평가하였다.

[0289] 7D12-CDoem3-H 또는 7D12-CDoem3를 20 mg/kg 또는 40 mg/kg의 용량으로 정맥 내 투여하고 이와 더불어 5-FC를 500 mg/kg의 용량으로 복막 내 주사한 경우 비히클 처리군에 비하여 종양세포 이식 후 종양 부피 및 종양 중량이 모두 감소하여, A431 종양의 성장이 유의하게($p < 0.01$) 감소한 것으로 확인되었다(도 11A 및 도 11B). 이는 7D12-CDoem3-H 또는 7D12-CDoem3와 5-FC의 병용 투여가 생체 내에서 A431 암세포의 성장에 대한 억제 효과가 있을 수 있음을 의미한다.

[0290] **실시예 13. T 세포 에피토프 맵핑**

[0291] 91 종의 펩티드에 대한 EpiScreen™ T 세포 에피토프 맵핑의 결과 6 종의 에피토프를 포함하는 6 종의 펩티드에 대해 양성 T 세포 반응이 나타났다. iTope™를 이용하여, 이들 펩티드 내에서 양성 T 세포 증식 반응을 유도할 가능성이 있는 9 종의 HLA-DR 제한 결합 서열을 확인하였다.

[0292] 요약하면, 7D12-CDoem3 서열 내에서 6 종의 T 세포 에피토프가 확인되었고, 에피토프 1 내지 3은 7D12 sdAb의 골격 부위에 위치하고, 에피토프 4 내지 6은 CD 부위에 위치한다.

에피토프	HLA-DR 제한 에피토프	서열번호
에피토프 1	SVQTGGSLRL	63
에피토프 2	LKPEDTAIY	64
에피토프 3	IYYCAAAAGS	65
에피토프 4	YTTLSPCDM	66
에피토프 5	MCTGAIIMY	67
에피토프 6	VVVVDDERCKK	68

[0293]

[0294] **실시예 14. sdAb-CD 융합 단백질의 단일 에피토프 변이체**

[0295] 7D12-CDoem3-H의 개별 단일 에피토프 변이체들을 설계하여 이들 변이체가 구조, 가용성, CDase 활성, 및 항원 결합 활성을 유지하면서 면역원성을 제거할 수 있는지를 평가하였다.

[0296] 43 종의 단일 에피토프 변이체의 발현 플라스미드를 중복 PCR에 의해 생성하였다. 융합 단백질 변이체를 생성하고 이들의 CD 활성, EGFR 결합 활성 및 발현 프로필을 평가하였다. 그 결과를 도 12에 요약하였다.

[0297] 그 데이터는 모든 EGFR-결합 도메인 치환(TC3-001 내지 TC3-027)이 EGFR 결합 능력에 대해 분명한 효과가 없음을 나타냈다. 에피토프 4 및 에피토프 5가 변형된 8 종의 변이체(TC3-028 내지 TC3-035)는 모두 CDase 활성을 상실하였다. 에피토프 6이 변형된 변이체들(TC3-036 내지 TC3-043)은 영향을 덜 받았다.

[0298] 발현 역가, 생물학적 활성, 및 인간 생식계열(EGFR-결합 도메인)에 대한 서열 유사성에 기초하여, 다중-돌연변이 설계를 위한 다음의 변이체들이 선정되었다(서열번호 17을 기준으로 넘버링함):

[0299] a. 에피토프 1: S12V, V13A, T15V, G16D, 및 S18D

[0300] b. 에피토프 2: K88R, P89A, I94V, K88D, K88T

[0301] c. 에피토프 3: I94R, I94Q

[0302] d. 에피토프 4: Y224H

[0303] e. 에피토프 6: V268A, V268T, V269T

[0304] **실시예 15. sdAb-CD 융합 단백질의 단일 에피토프 변이체**

[0305] TC3의 43종의 다중 돌연변이 변이체의 발현 플라스미드를 중복 PCR에 의해 생성하였다. 이들 융합 단백질 변이체를 생성하고 이들의 CDase 활성, EGFR 결합 활성 및 발현 프로필을 평가하였다. 그 결과를 도 13A 및 도 13B에 요약하였다.

[0306] 발현 역가, 생물학적 활성, 생리학적 특성, 및 T 세포 에피토프의 제거를 위한 범위에 기초하여, 면역원성 가능성 평가를 위해 5 종의 후보 다중 변이체를 선정하였다.

[0307] **실시예 16. 면역원성 분석**

[0308] EpiScreen™ 시간별 T 세포 분석을 이용하여 5 종의 7D12-CDoem3 변이체의 면역원성 가능성을 평가하였다. CD8+가 고갈된 PBMC를 사용하여 대량 배양하였으며, [3H]-티미딘을 혼입하여 시료를 첨가한 뒤 시간에 따른 CD4+ T 세포의 증식을 측정하였다. 또한 8 일 후에 IL-2의 분비량을 ELISpot으로 측정하였다. TC4(시료 1) 및 4 종의 다른 융합 단백질 후보를 시험하였다.

시료	융합 단백질	서열번호
시료 1	TC4-WT (7D12-CDoem3)	19
시료 2	TC4_44 (S12V, T15V, K88R, P89A, I94V, V268A)	182
시료 3	TC4_50 (V13A, K88T, I94R, V268A)	183
시료 4	TC4_51 (G16D, K88T, I94R, V268A)	184
시료 5	TC4_87 (S12V, T15V, K88R, P89A, I94V, V268A, V269T)	185

[0309]

[0310] *EpiScreen™ 시간별 T 세포 증식 분석*

[0311] 유럽/북아메리카 및 세계의 인구집단에서 발현되는 HFA-DR 및 HFA-DQ 동종이형의 수와 빈도를 가장 잘 반영하는

52 명의 기증자로 구성된 코호트를 선택하였다. 각 기증자로부터 얻은 PBMC를 AIM-V® 내에 4~6×10^6 PBMC/mL의 농도로 재현탁하였다. 시험된 재조합 단백질의 최종 시료 농도는 0.3 μM이었다. 배양액을 총 8 일 동안 인큐베이션하였다. 5, 6, 7, 및 8 일 차에, 각 웰의 세포에 100 μL의 AIM-V® 배양배지 내의 0.75 μCi의 [3H]-티미딘(Perkin Elmer®, Beaconsfield, UK)을 가하고 TomTec Mach III 세포 포집기를 사용하여 필터 매트(Perkin Elmer®, Beaconsfield, UK) 상에 세포를 회수하기 전 18 시간 동안 더 인큐베이션하였다. 각 웰의 분 당 세포수(cpm)를 파라룩스(paralux), 낮은 배경 계수에서 1450 Microbeta Wallac Trilux 액체 섬광 계수기(Perkin Elmer®, Beaconsfield, UK)를 사용하여 섬광 계수로 측정하였다.

[0312] *EpiScreen™ IL-2 ELISpot 분석*

[0313] 동일한 기증자들의 코호트로부터 얻은 PBMC를 사용하여 IL-2 ELISpot 분석을 수행하였다. ELISpot 플레이트(Millipore, Watford, UK)를 미리 적신 후 IL-2 포획 항체(R&D Systems, Abingdon, UK)로 밤새 코팅하였다. 각 기증자 별 세포 밀도를 AIM-V® 배양배지 내 4~6×10^6 PBMC/mL로 조정하고 100 μL의 세포를 각 웰에 가하였다. 50 μL의 시료 및 대조군을 해당 웰에 가하였다. 8 일 동안 인큐베이션한 후, 제조업체(R&D Systems)의 지시에 따라 ELISpot 플레이트를 처리하였다. 간략하게 설명하면, 플레이트를 세척한 후 비오틴화된 검출 항체(R&D Systems, Abingdon, UK)를 가하였다. 37 ℃에서 1.5 시간 동안 인큐베이션한 다음, 플레이트를 다시 PBS(x3)로 세척하고 여과된 스트렙타비딘-AP(R&D Systems, Abingdon, UK)를 1 시간 동안 가하였다(실온에서 인큐베이션). 스트렙타비딘-AP를 제거하고 플레이트를 PBS(x3)로 세척하였다. 100 μL의 BCIP/NBT 기질(R&D Systems, Abingdon, UK)을 각 웰에 가하고 30 분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 웰과 웰 뒷면을 dH2O로 3 회 세척하여 스팟 성장(development)를 정지시켰다. 건조된 플레이트를 Immunoscan® 분석기로 스캔하고 Immunoscan® Version 5 소프트웨어를 이용하여 웰 당 스팟 수(spw)를 결정하였다.

[0314] 증식 분석 및 IL-2 ELISpot 분석을 위해 경험적 임계값으로 SI ≥ 1.90을 미리 설정하고 이 임계값보다 높은 반응을 유도하는 시료는 양성으로 간주하였다. 증식(각 시점에 대하여 n = 3) 및 ELISpot(n = 6)을 위하여, 통계적 및 경험적 임계값에 의해 양성 반응을 다음과 같이 정의하였다:

[0315] 1. 반응의 유의성($p < 0.05$)은 테스트 웰들의 cpm 또는 spw를 배지 대조군 웰과 비교하여 짝을 이루지 독립 2 표본 Student t-검정에 의해 결정함.

[0316] 2. SI ≥ 1.90, 여기서 SI = 웰들의 평균값(cpm 또는 spw) / 기준값(cpm 또는 spw).

[0317] 도 14는 건강한 기증자의 T 세포 증식 및 IL-2 ELISpot 반응을 요약한 것이다. 총 5~8 일 동안의 증식("P")(SI ≥ 1.90, 유의성 p <0.05) 및 IL-2 ELISpot("E")(SI ≥ 1.90, 유의성 p < 0.05)에 대한 T 세포 양성반응을 표시하였다. 증식 및 IL-2 ELISpot 분석에 대한 양성반응의 빈도를 열 아래쪽에 백분율로 표시하였다. ELISpot 분석에서도 양성반응을 보인 증식 반응의 백분율을 상관계수로 표시하였다.

[0318] IL-2 ELISpot 분석에서 양성반응의 낮은 빈도로 인해, 증식 반응만을 기초로 시료의 순위를 매겼다. 시료 4는 기증자 코호트의 25%에 해당하는 높은 양성반응 빈도를 보였다(SI ≥ 1.90, $p < 0.05$). 시료 1, 3, 및 5는 기증자 코호트의 12% 내지 15% 사이에서 양성반응을 유도하였고 시료 2에 대한 양성 반응은 기증자의 8%였다. 시료 2가 가장 낮은 임상 면역원성 위험도를 나타냈다.

[0319] **실시예 17. 탈면역화된 sdAb-CD의 기능 분석**

[0320] 탈면역화된 TC4 변이체의 CD 활성 및 EGFR 결합 활성을 분석하고 도 15에 도시하였다.

[0321] CD 활성은 실시예 8에 기재한 방법에 의해 평가하였다.

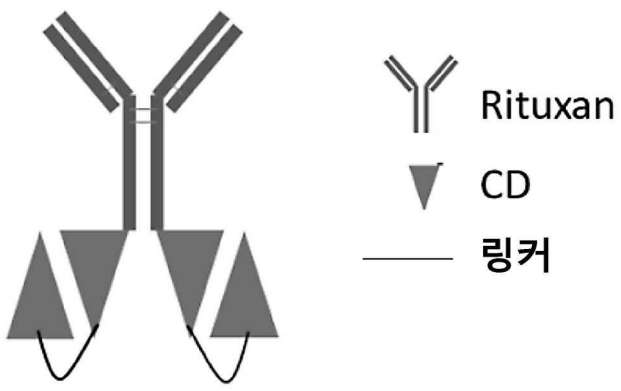
[0322] TC4 관련 단백질과 EGFR-Fc 사이의 결합 친화도는 표면 플라스몬 공명(SPR)에 의해 측정하였다. Biacore T100(GE Healthcare)로 SPR 분석을 수행하였다. 25 ㎍/mL의 항-인간 IgG(Fc) 항체를 고정 완충액(10 mM NaOAc, pH 5.0)로 희석하였다. 제조업체의 프로토콜에 따라 CM5 칩(Series S Sensor Chip CM5, GE; Cat. No.: 29104988) 상에 표준 아민 커플링 화학 방법에 의해 고정하였다. 고정 정도는 ~9000 RU가 되도록하였다. 이동상은 PBST이었고 유동 셀 내부의 온도는 25 ℃로 유지하였다. 고정 후, 리간드 용액(인간 EGFR-Fc 단백질, 이동상 내 2 ㎍/mL)을 접촉 시간 120 초 10 μL/min의 유동 속도로 시스템으로 주입하였다. 다음으로, PBST 내에 0.74, 2.22, 6.67, 20, 및 60 nM로 희석한 야생형 TC4 또는 TC4-변이체를 저농도에서 고농도까지 시스템에 주입하였다. 분석 대상의 주입 조건은 각 농도 별로 접촉 시간 120 초 및 최종 단계에서 600 초 동안 시료가 해리되는 것으로 하였다. Biacore T100 Evaluation 소프트웨어를 이용하여 분석을 수행하였다. 각 시료에 대한 단

일 사이클 동역학 분석의 분석 결과를 2 상 반응모델로 피팅하여 K_D 값을 결정하였다. 그 결과 기준은 최대 반응도(R_{max})가 50~250 RU 범위가 되도록 하였다.

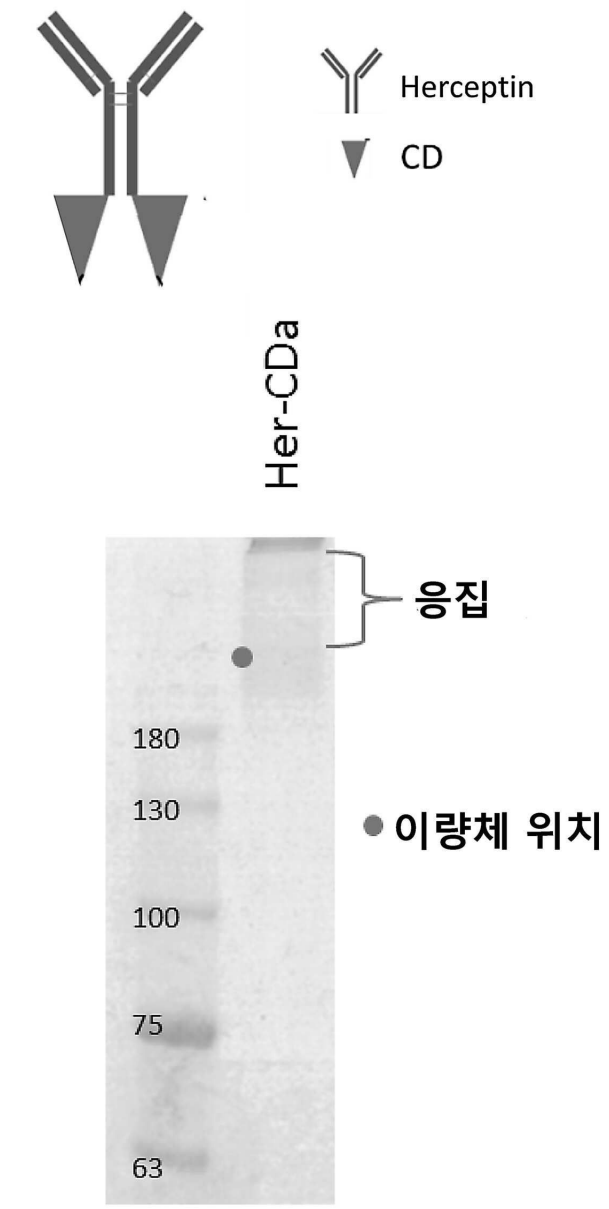
[0323] 그 결과 TC4 변이체 TC4-44, 50, 51, 및 87의 EGFR-결합 능력 및 CD 활성이 야생형 TC4와 유사한 것으로 나타났다(도 15).

도면

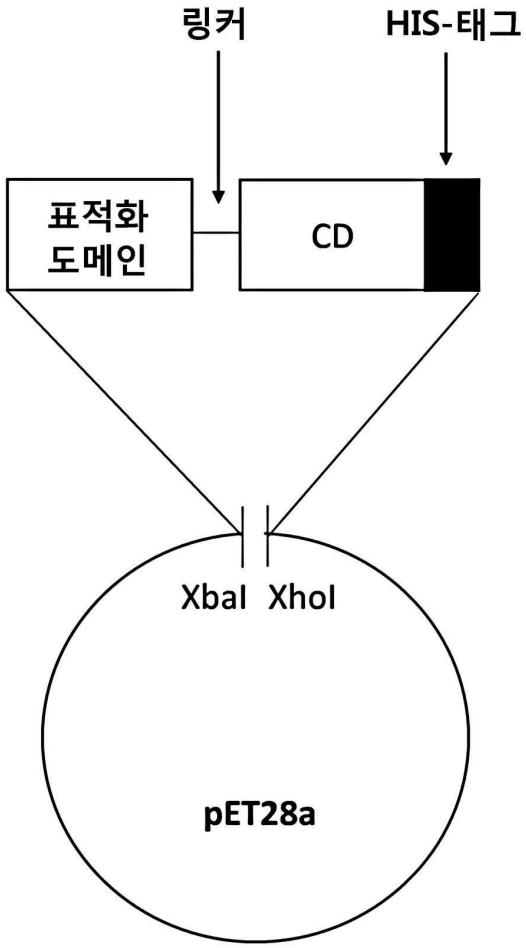
도면1a



도면1b



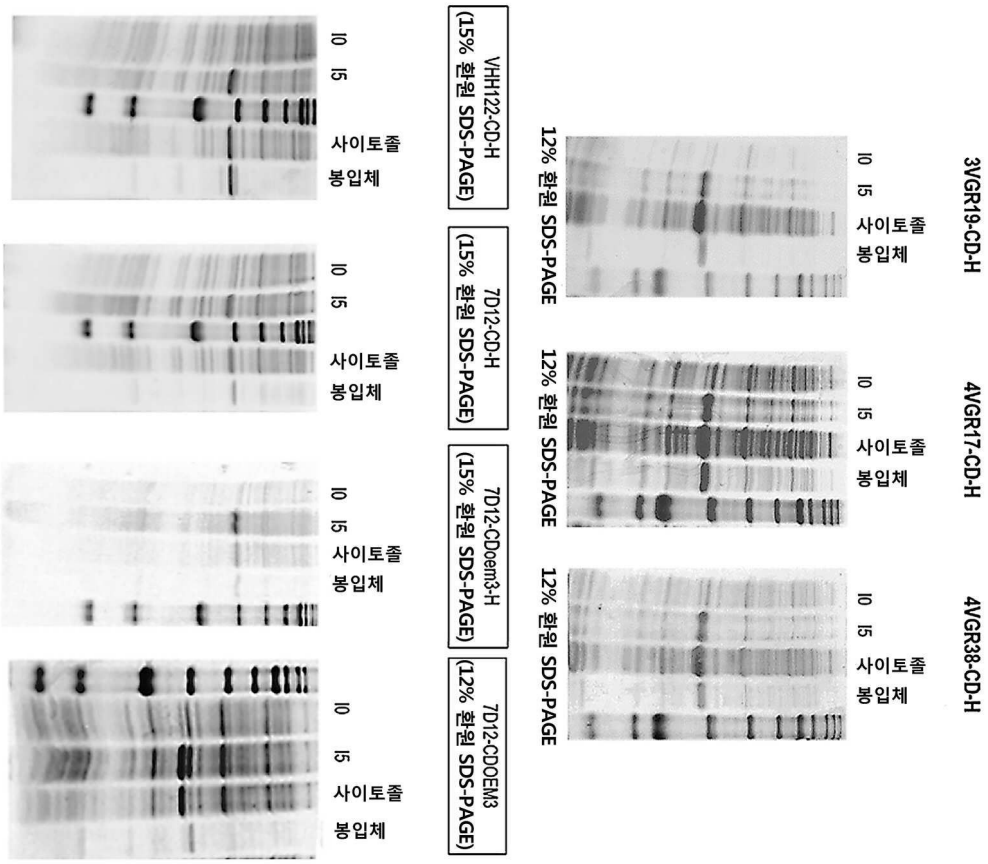
도면2a



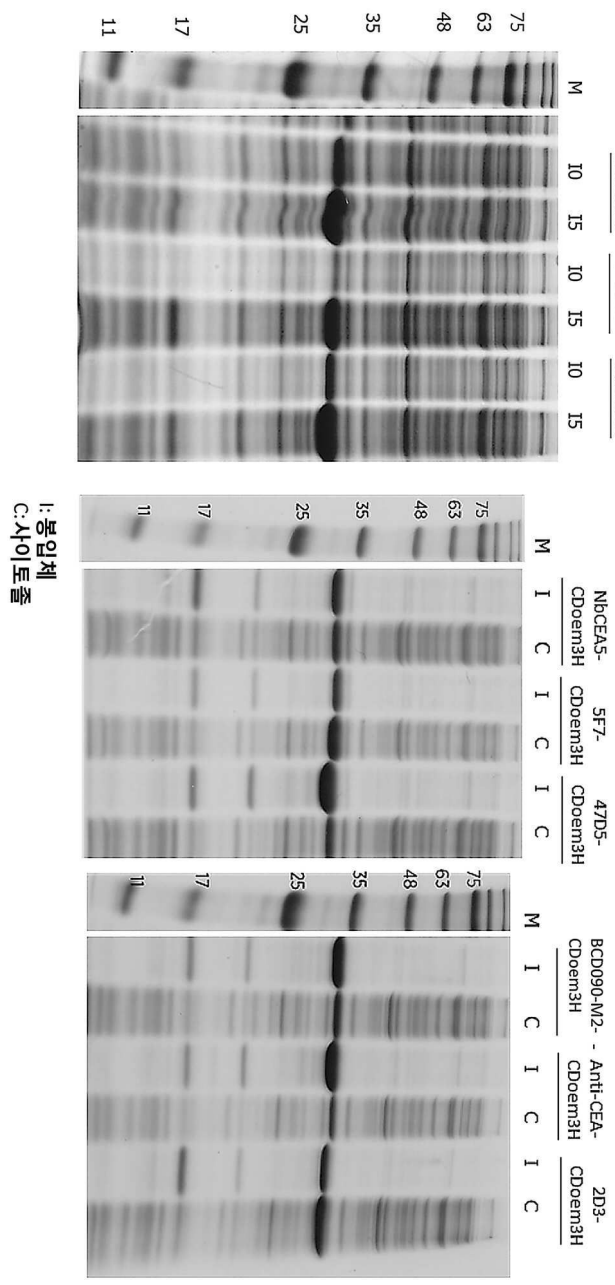
도면2b

항원	표적화 도메인	표적 도메인의 유형	융합 단백질 명	서열 번호	발현 시스템	생리화학적 특성		5L 발효 역가	CD 활성	항원 결합 활성
						가용성 / 소규모 역가 (μg/mL)	순도			
VEGFR2	3VGR19	sdAb (VHH)	3VGR19-CD-H	7	SHuffle® T7 express	가용성 / ~19	v	375 mg/L	v	v
	3VGR10		3VGR10-CD-H	86		가용성 / ~ 6.2	v		v	v
	3VGR17		3VGR17-CD-H	87		가용성 / ~ 10	v		v	v
	4VGR17		4VGR17-CD-H	9		가용성 / ~19	v	405 mg/L	v	v
	4VGR38		4VGR38-CD-H	11		가용성 / ~20	v		v	v
EGFR	DOM-16-39		DOM-16-39-CD-H	88		가용성 / N/A	v		v	v
	V122		VH122-CD-H	13		가용성 / 9.2	v		v	v
	7D12		7D12-CD-H	15		가용성 / 7.5	v	211 mg/L	v	v
	7D12		7D12-CDoem3-H	17		가용성 / 8.1	v	259 mg/L	v	v
	7D12		7D12-CDoem3	19		가용성 / 7.8	v	163 mg/L	v	v
Her2	5F7		5F7-CDoem3-H	73		가용성 / 39	v		v	v
	47D5		47D5-CDoem3-H	74		가용성 / 4.5	v		v	v
	2D3		2D3-CDoem3-H	72		가용성 / 38	v		v	v
CEA	NbCEA5		NbCEA5-CDoem3-H	80		가용성 / 15.2	v		v	v
	AntiCEA		Anti-CEA-CDoem3-H	78		가용성 / 11.3	v		v	v
Her3	BCD0090-M2		BCD090-M2-CDoem3-H	76		가용성 / 29	v		v	v
EGFR	GE10	항원 결합 단편	GE10-CD-H	81	T7 express	가용성	응집, 분해		v	낮음
	GE11		GE11-CD-H	82		가용성	v		v	활성 없음
	Inherbin1		Inherbin1-CD-H	83		가용성	v 이량체 또는 다량체		v	활성 없음
α5 integrin	Inherbin3		Inherbin3-CD-H	84		가용성	v 응집, 이량체 또는 다량체		v	낮음
	Endostatin	성숙 단백질	Endo-CD	85		불용성	N/D		v	N/D

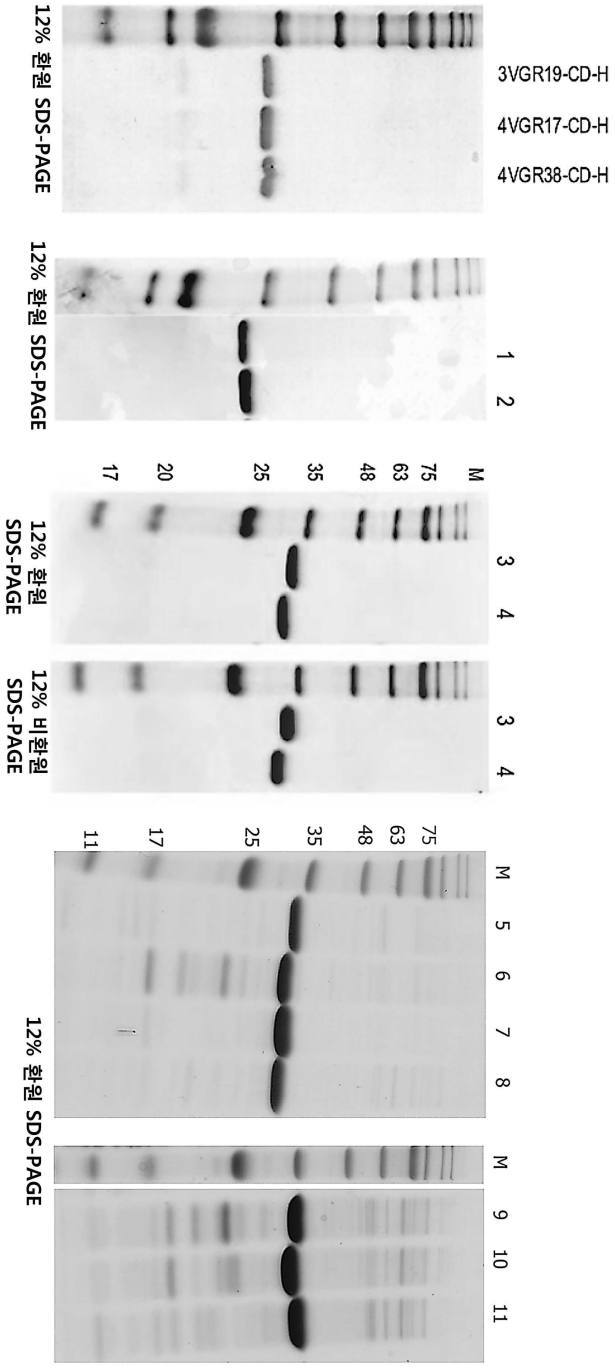
도면2c


3VGR19-CD-H
4VGR17-CD-H
4VGR38-CD-H
12% 환원 SDS-PAGE
I0
I5
사이토졸
봉입체
VHH122-CD-H
7D12-CD-H
7D12-CDoem3-H
7D12-CDOEM3
(15% 환원 SDS-PAGE)
(12% 환원 SDS-PAGE)

도면2d

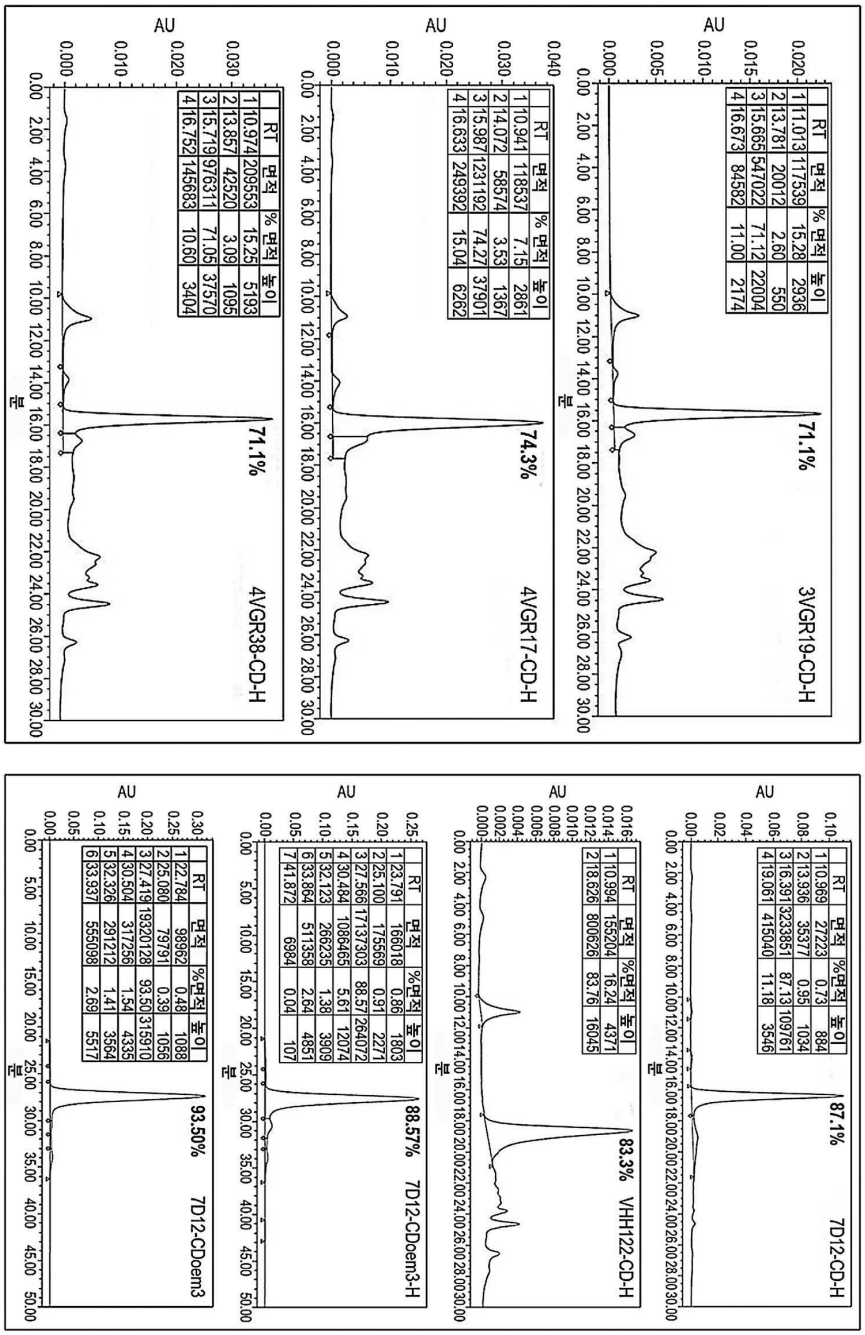

M
I0 I5 I0 I5 I0 I5
5F7-CDoem3H
NbCEA5-CDoem3H
47D5-CDoem3H
75 63 48 35 25 17 11
M
I C I C I C
NbCEA5-CDoem3H
5F7-CDoem3H
47D5-CDoem3H
M
I C I C I C
BCD090-M2-CDoem3H
Anti-CEA-CDoem3H
2D3-CDoem3H
I: 봉입체
C:사이토졸

도면3

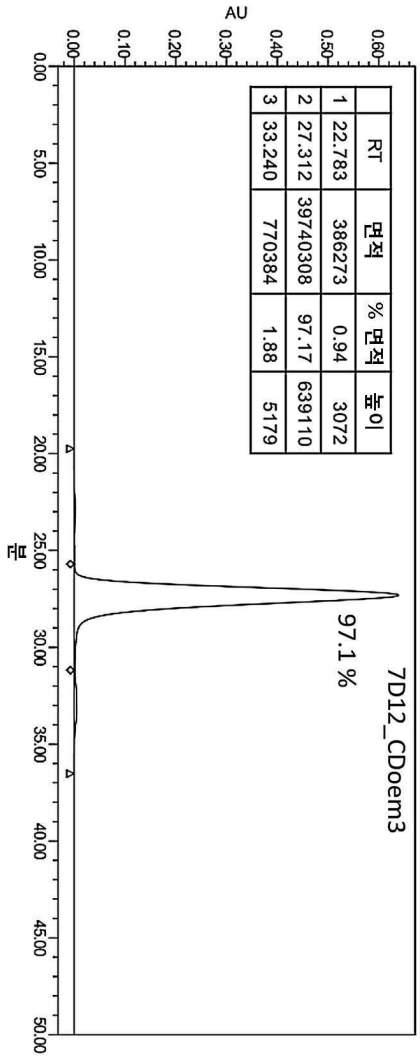


번호	시료
1	VHH12-CD-H
2	7D12-CD-H
3	7D12-CDoem3-H (TC3)
4	7D12-CDoem3 (TC4)
5	TC3
6	NbCEA5-CDoem3H
7	5F7-CDoem3H
8	47D5-CDoem3H
9	BCD090-M2-CDoem3H
10	2D3-CDoem3H
11	AntiCEA-CDoem3H

도면4a

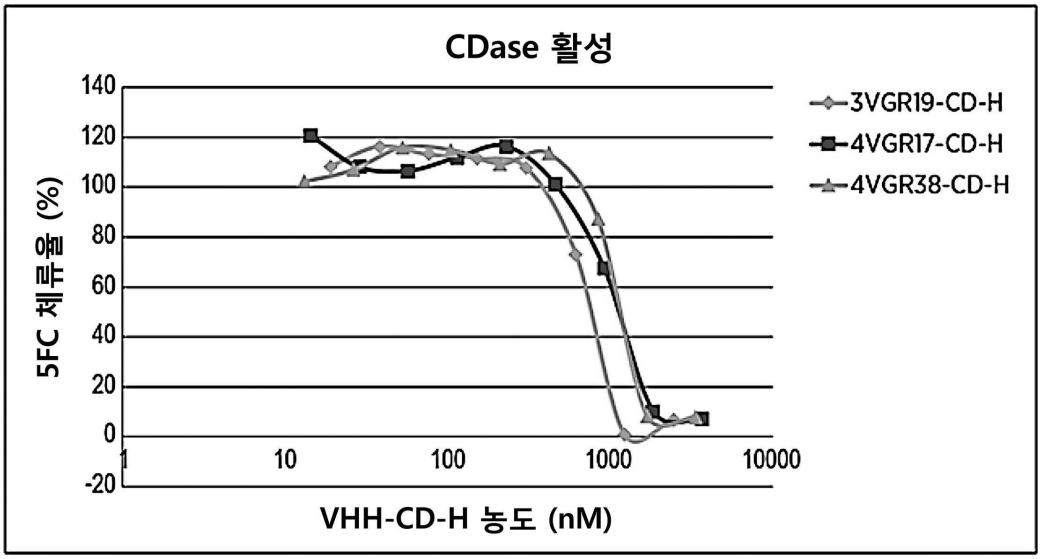

3VGR19-CD-H
71.1%
4VGR17-CD-H
74.3%
4VGR38-CD-H
71.1%
7D12-CD-H
87.1%
VHH122-CD-H
83.3%
7D12-CDoem3-H
88.57%
7D12-CDoem3
93.50%
AU
분

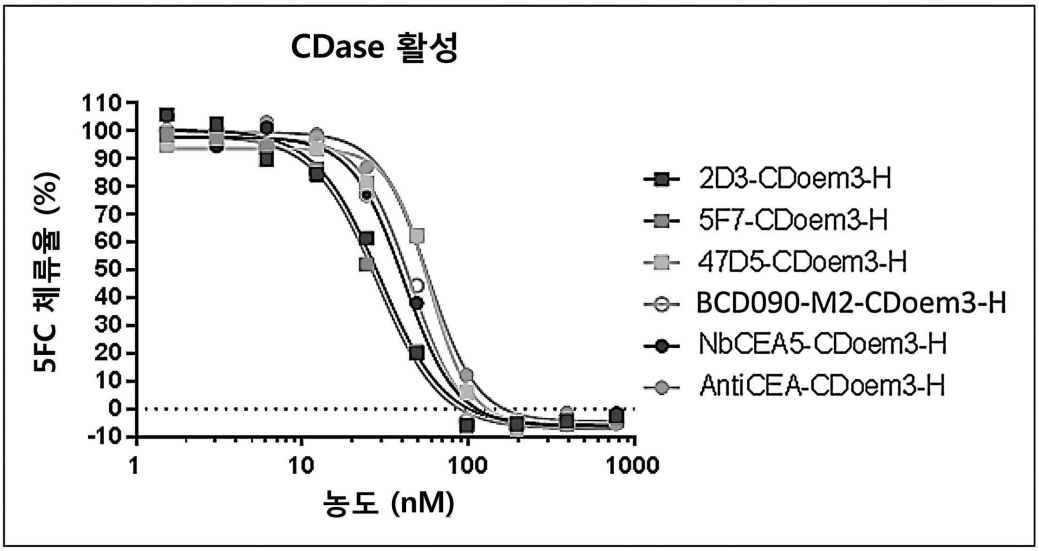
도면4b



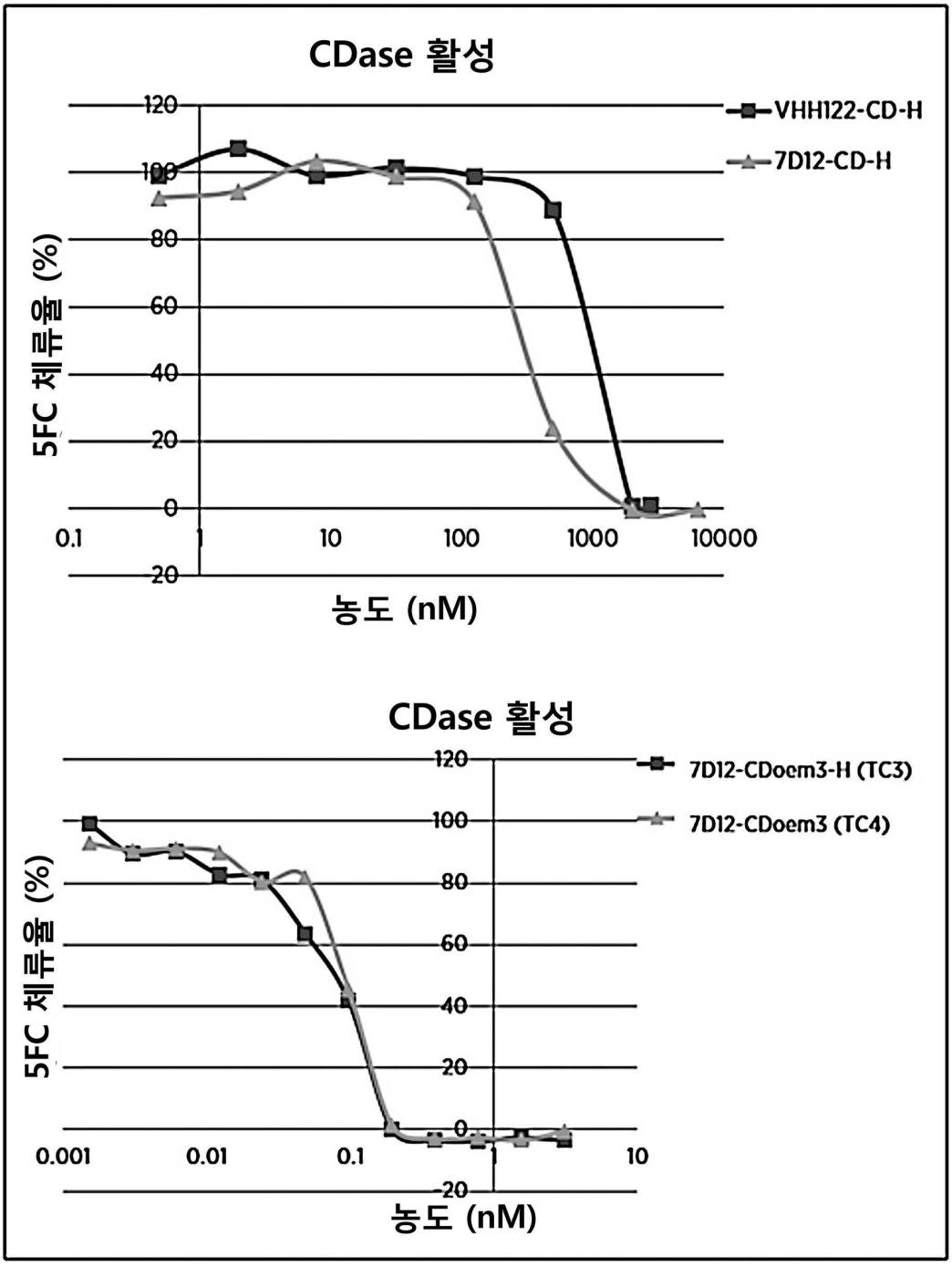
	RT	면적	% 면적	높이
1	22.783	386273	0.94	3072
2	27.312	39740308	97.17	639110
3	33.240	770384	1.88	5179

도면5a

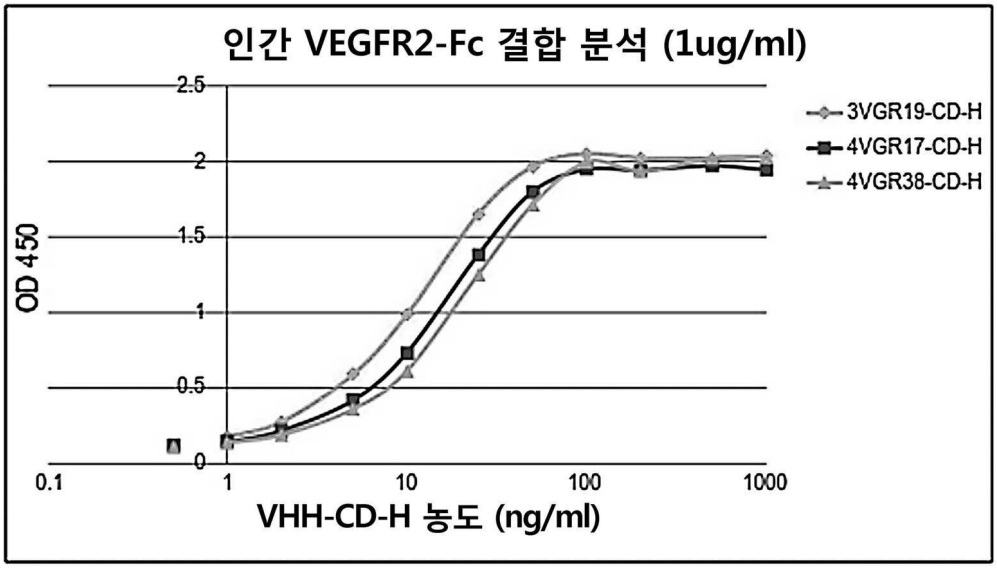

CDase 활성
5FC 체류율 (%)
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
1
10
100
1000
10000
VHH-CD-H 농도 (nM)
3VGR19-CD-H
4VGR17-CD-H
4VGR38-CD-H

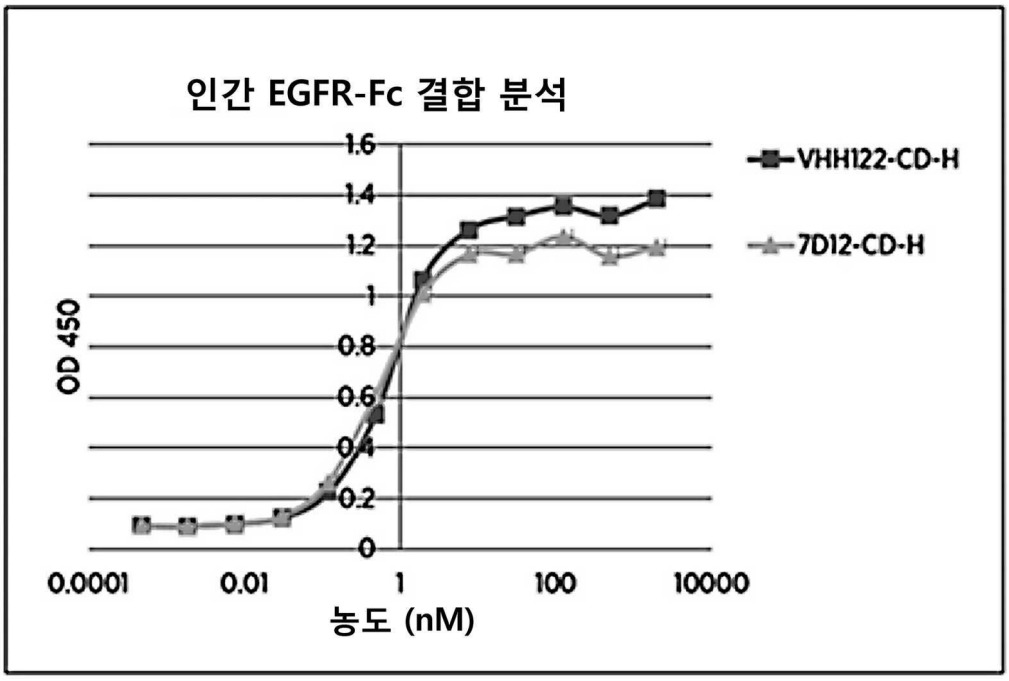

CDase 활성
5FC 체류율 (%)
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
1
10
100
1000
농도 (nM)
2D3-CDoem3-H
5F7-CDoem3-H
47D5-CDoem3-H
BCD090-M2-CDoem3-H
NbCEA5-CDoem3-H
AntiCEA-CDoem3-H

도면5b

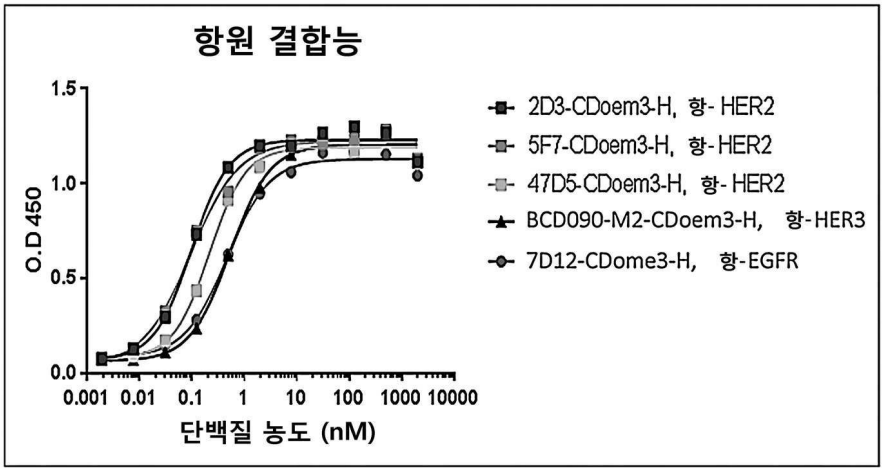

CDase 활성
VHH122-CD-H
7D12-CD-H
5FC 체류율 (%)
120
100
80
60
40
20
0
-20
0.1
1
10
100
1000
10000
농도 (nM)
CDase 활성
7D12-CDoem3-H (TC3)
7D12-CDoem3 (TC4)
5FC 체류율 (%)
120
100
80
60
40
20
0
-20
0.001
0.01
0.1
1
10
농도 (nM)

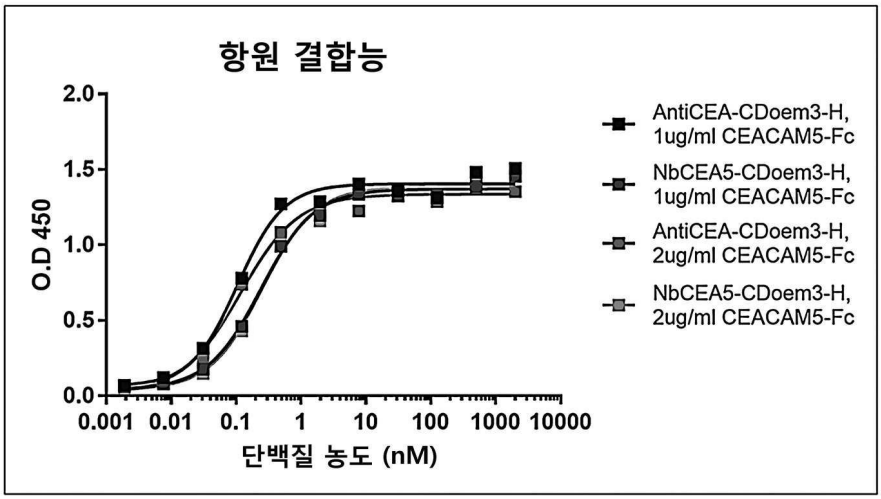
도면6a


인간 VEGFR2-Fc 결합 분석 (1ug/ml)
OD 450
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0.1
1
10
100
1000
VHH-CD-H 농도 (ng/ml)
3VGR19-CD-H
4VGR17-CD-H
4VGR38-CD-H

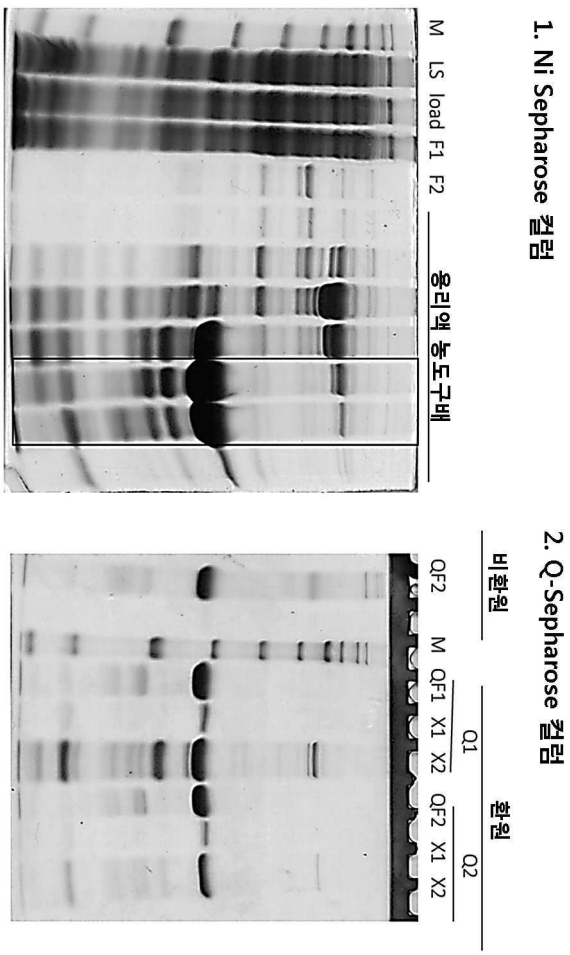

인간 EGFR-Fc 결합 분석
OD 450
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0.0001
0.01
1
100
10000
농도 (nM)
VHH122-CD-H
7D12-CD-H

도면6b

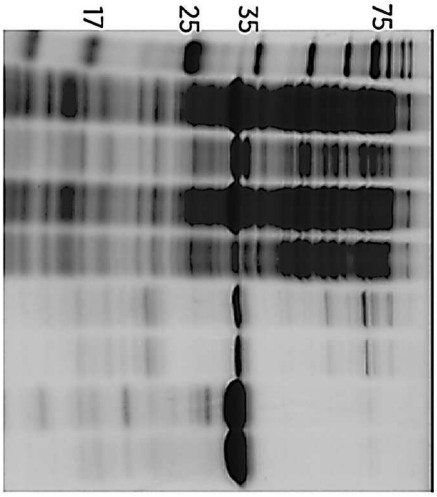

항원 결합능
O.D 450
1.5
1.0
0.5
0.0
0.001 0.01 0.1 1 10 100 1000 10000
단백질 농도 (nM)
2D3-CDoem3-H, 항- HER2
5F7-CDoem3-H, 항- HER2
47D5-CDoem3-H, 항- HER2
BCD090-M2-CDoem3-H, 항-HER3
7D12-CDome3-H, 항-EGFR


항원 결합능
O.D 450
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.001 0.01 0.1 1 10 100 1000 10000
단백질 농도 (nM)
AntiCEA-CDoem3-H, 1ug/ml CEACAM5-Fc
NbCEA5-CDoem3-H, 1ug/ml CEACAM5-Fc
AntiCEA-CDoem3-H, 2ug/ml CEACAM5-Fc
NbCEA5-CDoem3-H, 2ug/ml CEACAM5-Fc

도면7a

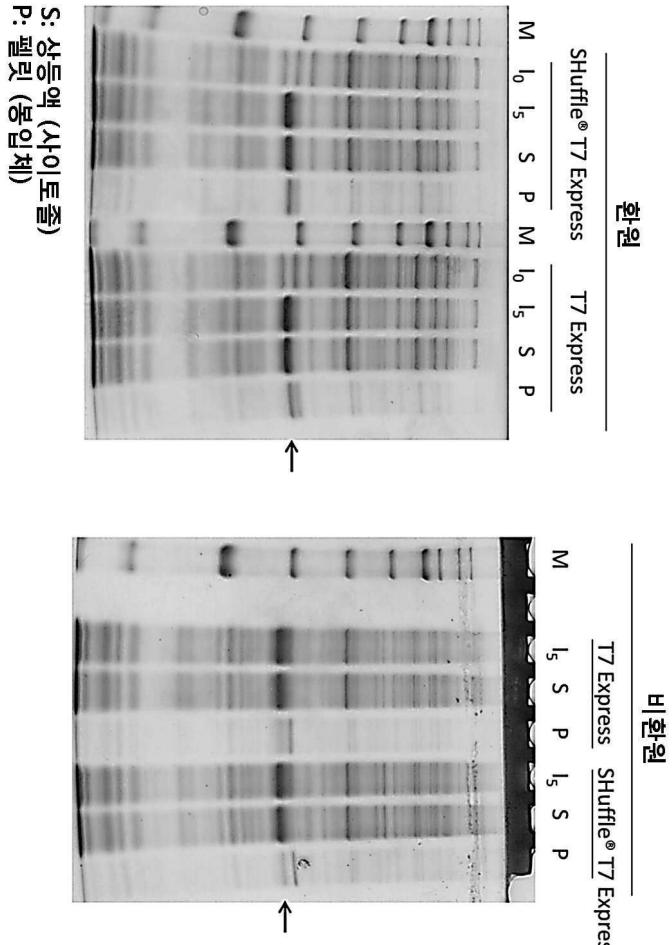

3VGR19-CD-H
1. Ni Sepharose 컬럼
M LS load F1 F2
용리액 농도구배
2. Q-Sepharose 컬럼
비환원
환원
Q1
Q2
QF2 M QF1 X1 X2 QF2 X1 X2

도면7b

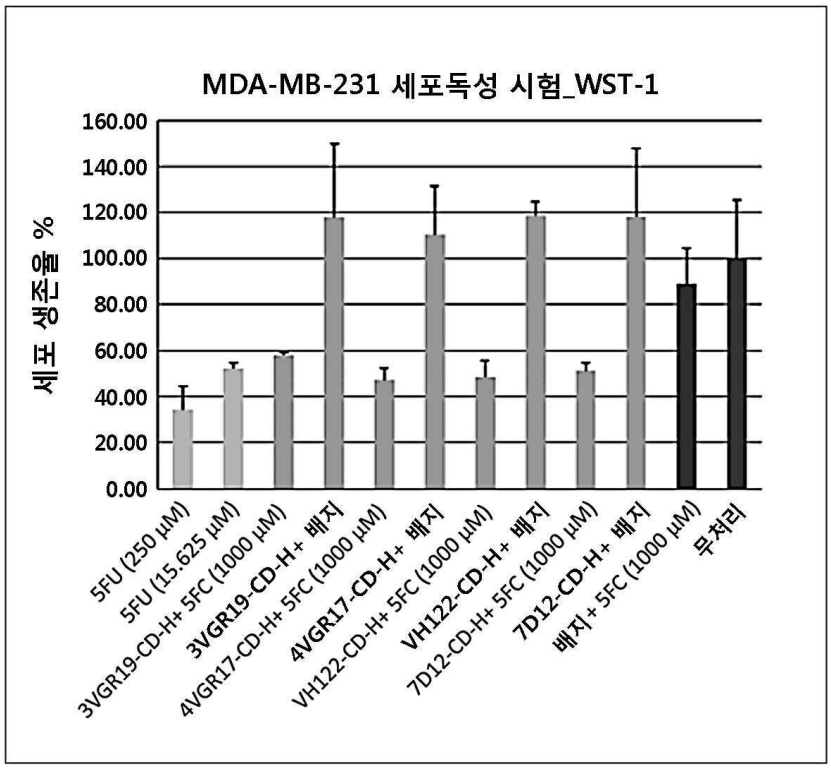


레인 1: M, 마커
레인 2: Lys, 용해물 (1μl)
레인 3: Pel, 펠릿 (1μl)
레인 4: L, 부하 (1μl)
레인 5: FT, 관류 (1μl)
레인 6: W1, 세척1 (15μl)
레인 7: W2, 세척2 (15μl)
레인 8: E, 용리된 시료 (5μg)
레인 9: N, 중화된 시료 (5μg)

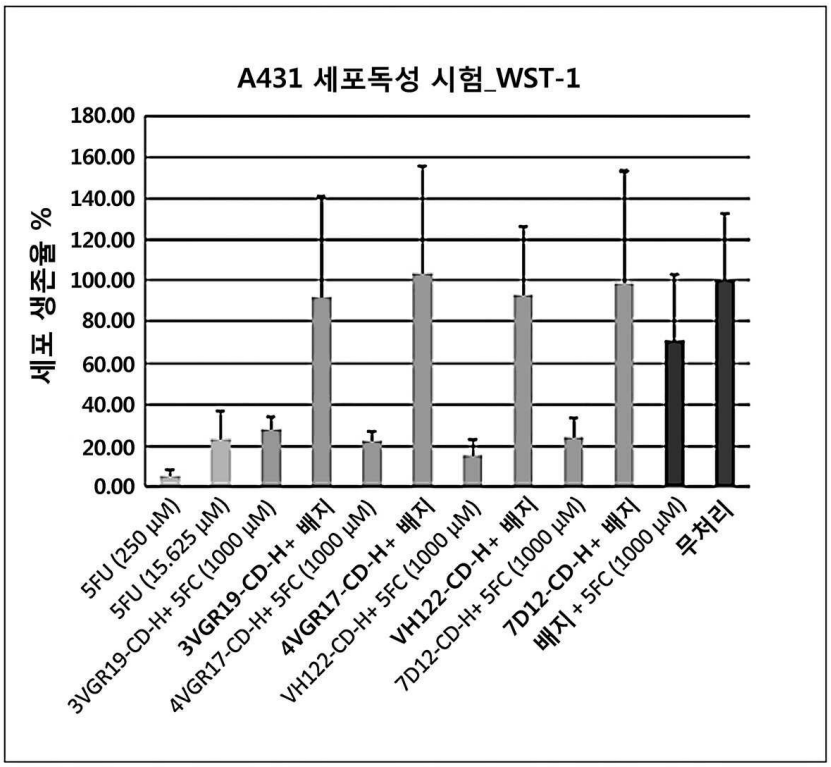
도면8


환원
SHuffle® T7 Express
M I0 I5 S P
T7 Express
M I0 I5 S P
비환원
T7 Express
M I5 S P
SHuffle® T7 Express
I5 S P
S: 상등액 (사이토졸)
P: 펠릿 (봉입체)

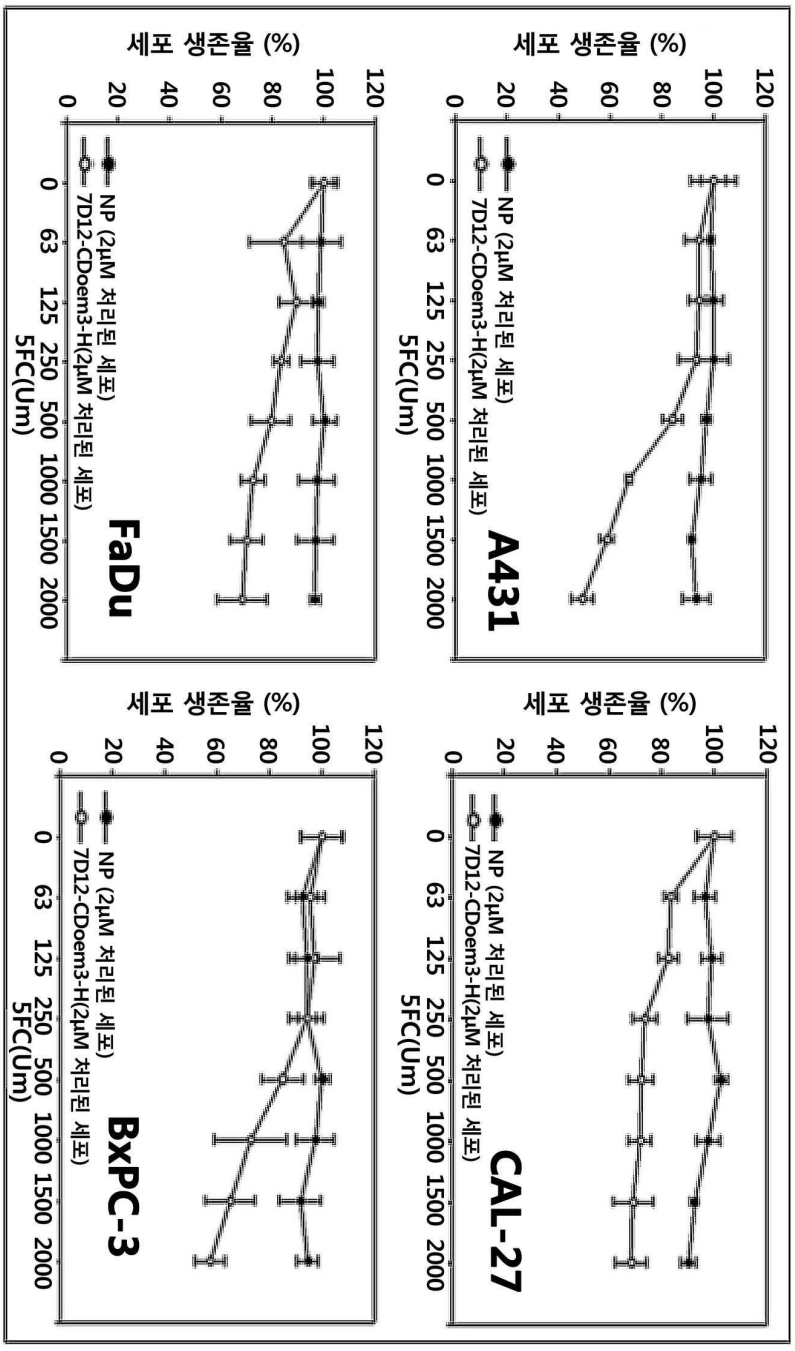
도면9a


MDA-MB-231 세포독성 시험_WST-1
세포 생존율 %
160.00
140.00
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
5FU (250 μM)
5FU (15.625 μM)
3VGR19-CD-H+ 5FC (1000 μM)
3VGR19-CD-H+ 배지
4VGR17-CD-H+ 5FC (1000 μM)
4VGR17-CD-H+ 배지
VH122-CD-H+ 5FC (1000 μM)
VH122-CD-H+ 배지
7D12-CD-H+ 5FC (1000 μM)
7D12-CD-H+ 배지
배지 + 5FC (1000 μM)
무처리

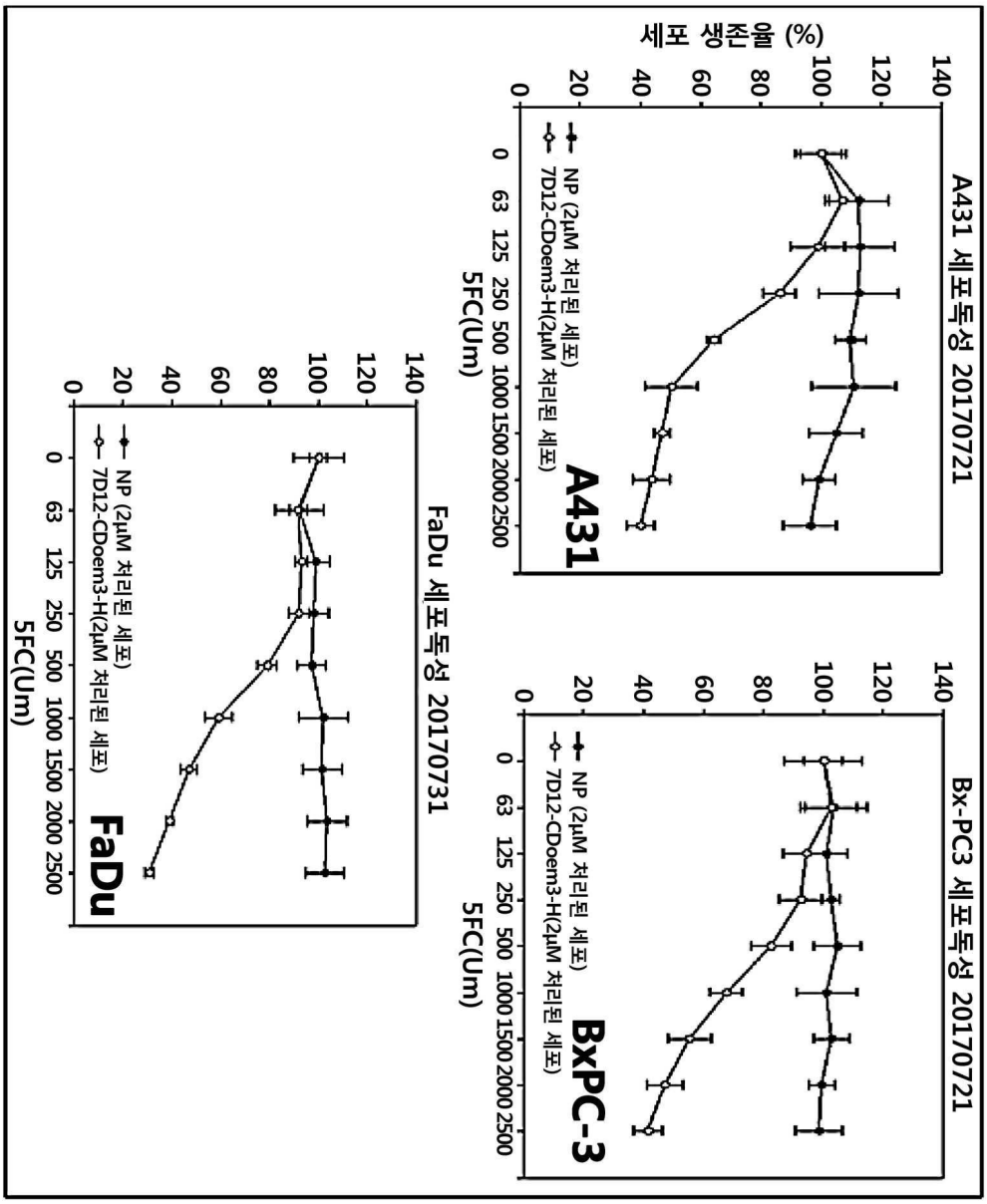
도면9b


A431 세포독성 시험_WST-1
세포 생존율 %
180.00
160.00
140.00
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
5FU (250 μM)
5FU (15.625 μM)
3VGR19-CD-H+ 5FC (1000 μM)
3VGR19-CD-H+ 배지
4VGR17-CD-H+ 5FC (1000 μM)
4VGR17-CD-H+ 배지
VH122-CD-H+ 5FC (1000 μM)
VH122-CD-H+ 배지
7D12-CD-H+ 5FC (1000 μM)
7D12-CD-H+ 배지
배지 + 5FC (1000 μM)
무처리

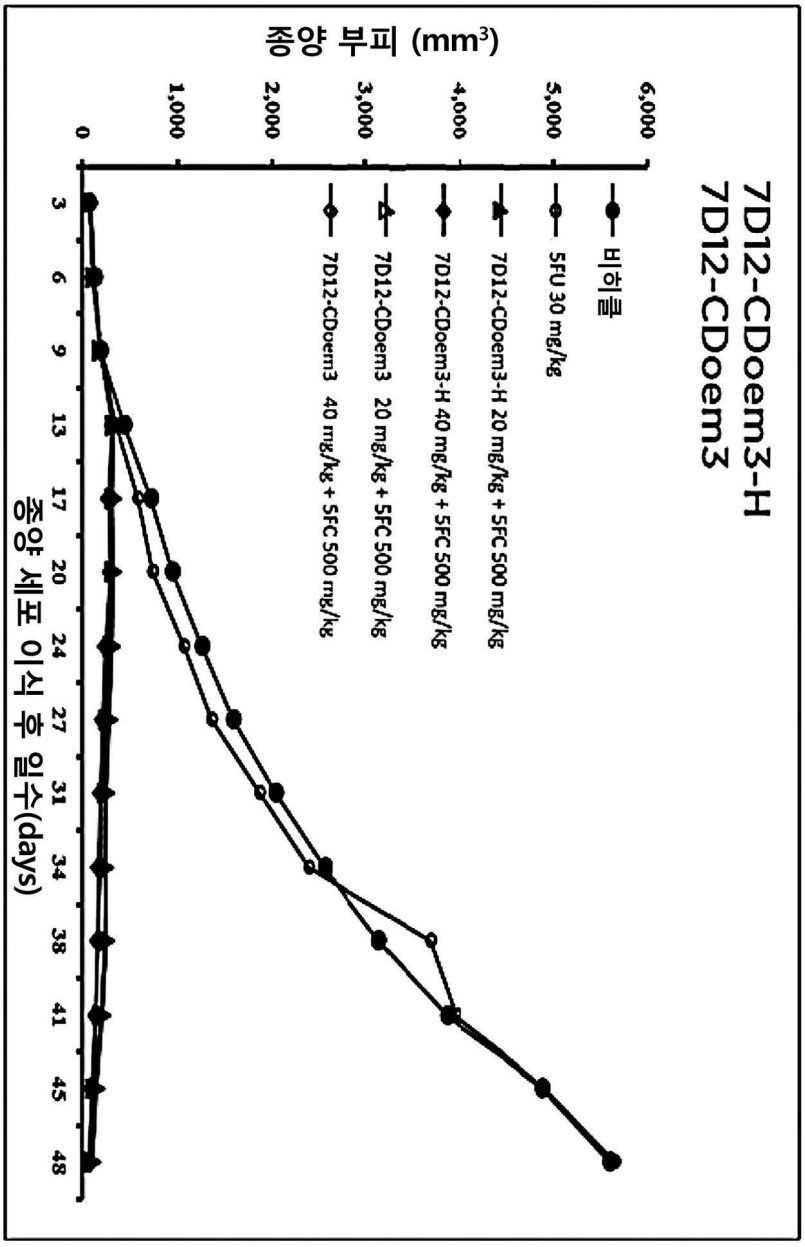
도면10a


세포 생존율 (%)
NP (2μM 처리된 세포)
7D12-CDoem3-H(2μM 처리된 세포)
5FC(Um)
A431
CAL-27
FaDu
BxPC-3

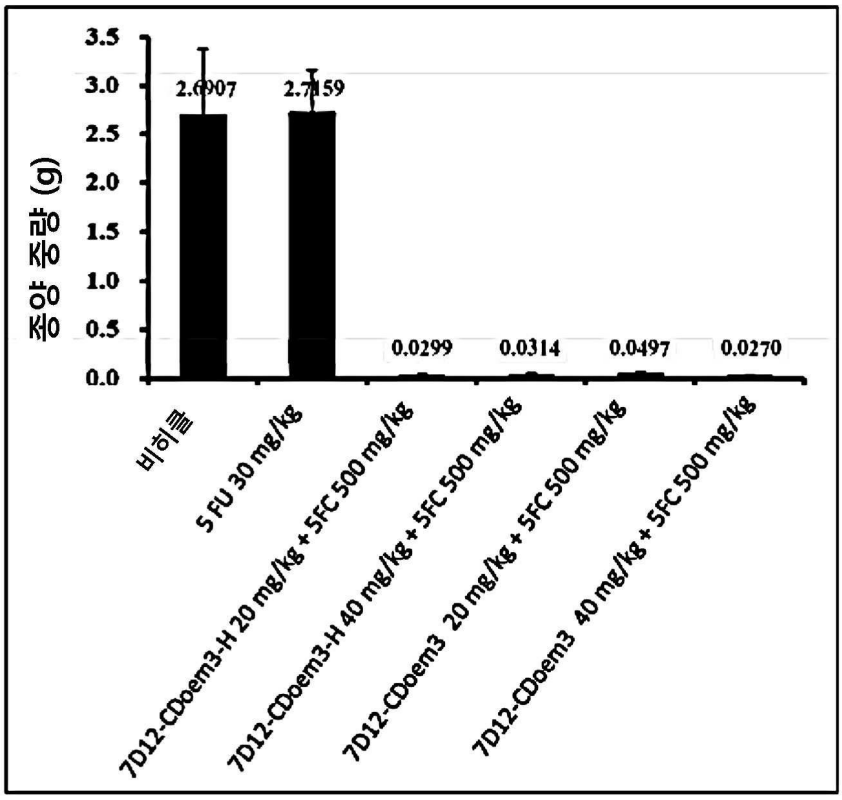
도면10b


A431 세포독성 20170721
세포 생존율 (%)
NP (2μM 처리된 세포)
7D12-CDoem3-H(2μM 처리된 세포)
A431
5FC(Um)
Bx-PC3 세포독성 20170721
BxPC-3
FaDu 세포독성 20170731
FaDu

도면11a


7D12-CDoem3-H
7D12-CDoem3
종양 부피 (mm³)
6,000
5,000
4,000
3,000
2,000
1,000
0
비히클
5FU 30 mg/kg
7D12-CDoem3-H 20 mg/kg + 5FC 500 mg/kg
7D12-CDoem3-H 40 mg/kg + 5FC 500 mg/kg
7D12-CDoem3 20 mg/kg + 5FC 500 mg/kg
7D12-CDoem3 40 mg/kg + 5FC 500 mg/kg
3 6 9 13 17 20 24 27 31 34 38 41 45 48
종양 세포 이식 후 일수(days)

도면11b


종양 중량 (g)
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
2.6907
2.7159
0.0299
0.0314
0.0497
0.0270
비히클
5 FU 30 mg/kg
7D12-CDoem3-H 20 mg/kg + 5FC 500 mg/kg
7D12-CDoem3-H 40 mg/kg + 5FC 500 mg/kg
7D12-CDoem3 20 mg/kg + 5FC 500 mg/kg
7D12-CDoem3 40 mg/kg + 5FC 500 mg/kg

도면12

코드	정제 수율 (mg/mL)	CDase 활성 (ED50, μM)	EGFR 결합능 (ED50, μM)		
TC3-001, S12V	2.356	NT	0.115	0.118	NT
TC3-002, V13A	1.085	NT	0.122	NT	NT
TC3-003, T15V	2.538	NT	0.129	NT	NT
TC3-004, G16D	0.884	NT	0.146	NT	NT
TC3-005, S18D	0.437	NT	0.154	NT	NT
TC3-006, S18E	0.414	NT	0.14	NT	NT
TC3-007, K88R	0.464	NT	0.152	NT	NT
TC3-008, P89A	0.554	NT	0.12	NT	NT
TC3-009, K88A	0.357	NT	0.084	0.168	NT
TC3-010, K88D	0.692	NT	0.083	0.138	NT
TC3-011, K88S	0.74	NT	0.094	0.172	NT
TC3-012, K88T	1.034	NT	0.08	0.115	NT
TC3-013, P89D	0.082 0.377	NT	0.089	0.388	0.062
TC3-014, P89E	0.322	NT	0.13	NT	NT
TC3-015, T92D	0.379	NT	0.095	0.149	NT
TC3-016, T92E	0.672	NT	0.094	0.144	NT
TC3-017, T92G	0.489	NT	0.105	0.125	NT
TC3-018, T92H	0.293	NT	0.109	0.143	NT
TC3-019, T92Q	0.443	NT	0.116	NT	NT
TC3-020, A93D	0.105 0.1	NT	0.081	0.175	0.205
TC3-021, A93E	NT	NT	NT	NT	NT
TC3-022, I94V	0.801	NT	0.056	0.083	NT
TC3-023, I94A	0.447	NT	0.103	0.096	NT
TC3-024, I94T	0.627	NT	0.129	NT	NT
TC3-025, I94R	0.783	NT	0.12	NT	NT
TC3-026, I94Q	0.636	NT	0.094	0.1	NT
TC3-027, I94N	0.635	NT	0.124	NT	NT
TC3-028, Y224A	0.351	1.49	NT		
TC3-029, Y224H	0.176	0.29	NT		
TC3-030, T225D	0.433	-	NT		
TC3-031, T226E	0.379	-	NT		
TC3-032, M232N	0.431	-	NT		
TC3-033, M232A	0.543	-	NT		
TC3-034, M232K	0.547	-	NT		
TC3-035, M232Q	0.259	-	NT		
TC3-036, V268A	1.21	0.07	NT		
TC3-037, V268T	1.388	0.07	NT		
TC3-038, V269A	1.085	0.11	NT		
TC3-039, V269L	0.984	0.1	NT		
TC3-040, V269I	0.656	0.09	NT		
TC3-041, V269T	0.88	0.08	NT		
TC3-042, V270A	0.574	0.24	NT		
TC3-043, V270T	0.734	0.12	NT		
TC3	0.691 0.763 0.607	0.05 0.07	0.072 0.109	0.104	0.078

도면13a

코드	에피토프 1	에피토프 2	에피토프 3	에피토프 6	정제 수율 (mg/mL)	rhEGFR 결합 (EC50: nM)	CDase 활성 (EC50: nM)
TC3-044	S12V, T15V	K88R, P89A, I94V		V268A	1.081	0.02	0.06
TC3-045	S12V, T15V	K88R, P89A, I94V		V268T	0.125	0.16	0.5
					0.549	0.08	0.09
TC3-046	S12V, T15V	K88R, P89A, I94V		V269T	0.518	0.07	0.11
TC3-047	V13A	K88D	I94R	V268A	0.355	0.05	0.05
TC3-048	G16D	K88D	I94R	V268A	0.019	NT	NT
TC3-049	S18D	K88D	I94R	V268A	0.026	NT	NT
TC3-050	V13A	K88T	I94R	V268A	0.399	0.04	0.05
TC3-051	G16D	K88T	I94R	V268A	0.118	0.08	0.14
TC3-052	S18D	K88T	I94R	V268A	0.043	NT	NT
TC3-053	V13A	K88D	I94Q	V268A	0.104	0.16	0.28
TC3-054	G16D	K88D	I94Q	V268A	0.032	NT	NT
TC3-055	S18D	K88D	I94Q	V268A	0.033	NT	NT
TC3-056	V13A	K88T	I94Q	V268A	0.274	0.04	0.07
TC3-057	G16D	K88T	I94Q	V268A	0.127	0.08	0.14
TC3-058	S18D	K88T	I94Q	V268A	0.017	NT	NT
TC3-059	V13A	K88D	I94R	V268T	0.223	0.1	0.14
TC3-060	G16D	K88D	I94R	V268T	0.052	NT	NT
TC3-061	S18D	K88D	I94R	V268T	0.026	NT	NT
TC3-062	V13A	K88T	I94R	V268T	0.182	0.12	0.15
TC3-063	G16D	K88T	I94R	V268T	0.174	0.1	0.14
TC3-064	S18D	K88T	I94R	V268T	0.07	NT	NT
TC3-065	V13A	K88D	I94Q	V268T	0.107	0.2	1.42
TC3-066	G16D	K88D	I94Q	V268T	0.013	NT	NT
TC3-067	S18D	K88D	I94Q	V268T	0.021	NT	NT
TC3-068	V13A	K88T	I94Q	V268T	0.341	0.09	0.12
TC3-069	G16D	K88T	I94Q	V268T	0.014	NT	NT
TC3-070	S18D	K88T	I94Q	V268T	0.023	NT	NT
TC3-071	V13A	K88D	I94R	V269T	0.168	0.16	0.55
TC3-072	G16D	K88D	I94R	V269T	0.019	NT	NT
TC3-073	S18D	K88D	I94R	V269T	0.017	NT	NT
TC3-074	V13A	K88T	I94R	V269T	0.343	0.14	0.14
TC3-075	G16D	K88T	I94R	V269T	0.114	0.15	1.7
TC3-076	S18D	K88T	I94R	V269T	0.101	0.34	NA
TC3-077	V13A	K88D	I94Q	V269T	0.019	NT	NT
TC3-078	G16D	K88D	I94Q	V269T	0.044	NT	NT
TC3-079	S18D	K88D	I94Q	V269T	0.043	NT	NT
TC3-080	V13A	K88T	I94Q	V269T	0.21	0.1	0.29
TC3-081	G16D	K88T	I94Q	V269T	0.051	NT	NT
TC3-082	S18D	K88T	I94Q	V269T	0.018	NT	NT
TC_WT					0.212	0.09	0.15
					0.301	0.09	0.17

도면13b

코드	에피토프 1	에피토프 2	에피토프 3	에피토프 4	에피토프 6	정제 후 수율 (mg/200mL 배치)	rhEGFR 결합 (EC50: nM)	CDase 활성 (EC50: nM)	S2000 SEC-HPLC RT (27분) 메인 피크
TC3-044	S12V, T15V	K88R, P89A, I94V			V268A	**7.5**	**0.07**	**10.35**	**89.34**
TC3-087	S12V, T15V	K88R, P89A, I94V			V268A, V269T	**5.6**	**0.07**	**10.32**	**81.37**
TC3-088	S12V, T15V	K88R, P89A, I94V		Y224H	V268A	**5.9**	**0.08**	**11.95**	**72.9**
TC3-047	V13A	K88D	I94R		V268A	**0.9**	**0.1**	**11.27**	**83.98**
TC3-050	V13A	K88T	I94R		V268A	**3.3**	**0.13**	**13.42**	**78.38**
TC3-089	V13A	K88T	I94R		V268A, V269T	**1.5**	**0.12**	**15.62**	**66.2**
TC3-090	V13A	K88T	I94R	Y224H	V268A	**2.3**	**0.11**	**12.17**	**72.09**
TC3-051	G16D	K88T	I94R		V268A	**1.9**	**0.11**	**12.13**	**88.35**
TC3-052	S18D	K88T	I94R		V268A	**1.9**	**0.1**	**10.77**	**93.97**
TC3-056	V13A	K88T	I94Q		V268A	**0.9**	**0.1**	**11.59**	**81.39**
TC3 WT						**2.1**	**0.14**	**13.44**	**86.94**

도면14

	시료 1	시료 2	시료 3	시료 4	시료 5	엑세나티드 (Exenatide)	KLH
공여자 1							PE
공여자 2				P			PE
공여자 3							PE
공여자 4							PE
공여자 5							PE
공여자 6							PE
공여자 7				P		P	PE
공여자 8							PE
공여자 9						P	PE
공여자 10	PE	P	P	P	PE		PE
공여자 11							PE
공여자 12							PE
공여자 13	P					P	PE
공여자 14				P	P	P	PE
공여자 15		P	P	P			PE
공여자 16				P	P	P	PE
공여자 17							E
공여자 18							PE
공여자 19							PE
공여자 20							PE
공여자 21							PE
공여자 22	P			P	P		PE
공여자 23					P		PE
공여자 24							PE
공여자 25				P		P	PE
공여자 26						P	PE
공여자 27							PE
공여자 28						P	P
공여자 29							PE
공여자 30	PE			PE		PE	PE
공여자 31	P					PE	PE
공여자 32			P		P	P	PE
공여자 33						P	PE
공여자 34			E			P	PE
공여자 35						P	PE
공여자 36					E	PE	PE
공여자 37				P			PE
공여자 38				P		P	PE
공여자 39						PE	PE
공여자 40							P
공여자 41						P	PE
공여자 42				E			PE
공여자 43							P
공여자 44						P	PE
공여자 45		E			P		
공여자 46							P
공여자 47	P	P	P			P	PE
공여자 48	P	PE	P	PE		P	P
공여자 49						P	PE
공여자 50	PE	E	P	PE	PE	P	PE
공여자 51						P	PE
공여자 52							PE
증식률 %	15	8	12	25	15	46	96
ELISpot %	6	6	2	8	6	8	88
증식률 및 ELISpot %	6	2	0	6	4	8	87
상관률 %	38	25	0	23	25	17	90

도면15

CD 활성						
EC50 (nM)	TC4-WT	TC4-44	TC4-50	TC4-51	TC-87
	33.3	23.43	19.67	16.35	24.45

시료	ka1(1/Ms)	kd1(1/s)	ka2(1/s)	kd2(1/s)	KD(M)
TC4-WT	2.15E+06	0.04414	0.009098	2.71E-04	**5.93E-10**
TC4-WT	1.22E+06	0.03604	0.007203	2.71E-04	**1.07E-09**
TC4-44	1.05E+06	0.05938	0.01108	1.86E-04	**9.35E-10**
TC4-50	6.90E+05	0.08054	0.01145	2.01E-04	**2.02E-09**
TC4-51	6.96E+05	0.07411	0.01099	2.13E-04	**2.03E-09**
TC4-87	7.63E+05	0.05579	0.008993	1.58E-04	**1.27E-09**

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> SHANGHAI LUMOSA THERAPEUTICS CO., LTD.

LUMOSA THERAPEUTICS CO., LTD.

<120> SINGLE-DOMAIN ANTIBODY-CYTOSINE DEAMINASE FUSION PROTEINS

<130> 13075.0003-00304

<140><141><150> 62/613,653

<151> 2018-01-04

<160> 216

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> This sequence may encompass 1-6 "Gly Gly Gly Gly Ser"

repeating units

<400> 1

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> 2

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 2

Gly Ser Gly Gly

1

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 3

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 4

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 4

Lys Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu Ala Gln Phe Arg Ser
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 5

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 5

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
1 5 10

<210> 6

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic 6xHis tag

<400> 6

His His His His His His
1 5

<210> 7

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Protein sequence of 3VGR19-CD-H

<400> 7

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Ala Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220

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

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Ile Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 8
<211> 921
<212> DNA
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
Polynucleotide sequence encodes 3VGR19-CD-H

<400> 8
atgcaggttc agctgcaaga aagcggtggt ggtagcgttc aggcaggcgg tagcctgcgt 60
ctgagctgtg ttgcaagcgg ttatagcgtt agcaaaaatt caatgggttg gtttcgtcag 120
gcaccgggta aagaacgtga aggtgttgca ggtattaatg aaggtggcac cgcaacctat 180
tatgccaata gcgttaaagg tcgttttacc attagccagg ataatgccaa aaataccgtt 240
tacctgcaga tgaataccct gaaaccggaa gataccgcca tctattattg tgcagcaggt 300
agtccggatc cgcctccgct gattgaaagc gttgtgaaat attggggtca gggcacccag 360
gttaccgtta gctcaggtgg tggtggcagc ggtggcggtg gttctggggg tggtggttca 420

gtcacaggag gcatggcttc aaagtgggac cagaagggca tggacattgc ctatgaggag 480
gctgctctgg gctacaagga gggaggggtc ccaattggtg gctgcctcat caacaacaag 540
gatggcagtg tcctgggcag gggccacaac atgaggttcc agaagggcag tgccaccctg 600
catggggaga tcagcaccct ggagaactgt ggcaggctgg agggcaaggt ctacaaggac 660
accactctgt acaccaccct cagcccttgt gacatgtgca caggggccat catcatgtat 720
ggcattccca ggtgtgtggt gggagagaat gtcaacttca agtcaaaagg agagaagtac 780

ctccagacca ggggccatga ggtggttgtg gtggatgatg agaggtgcaa gaagattatg 840

aagcagttca ttgatgagag accccaggac tggtttgagg acattgggga gggcagcagc 900

catcatcatc atcatcacta a 921

<210> 9

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Protein sequence of 4VGR17-CD-H

<400> 9

Met Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Tyr Ser Val Ser Lys
20 25 30

Asn Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly
35 40 45

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

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

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

Cys Ala Ala Gly Ser Pro Asp Pro Pro Pro Leu Ile Glu Gly Val Val
100 105 110

Lys Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Ala Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu

165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg

180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr

210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Val Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Ile Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 10

<211> 921

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Polynucleotide sequence encodes 4VGR17-CD-H

<400> 10

atgcaggttc agctgcaaga aagcggtggt ggtagcgttc aggcaggcgg tagcctgcgt 60

ctgagctgtg ttgcaagcgg ttatagcgtt agcaaaaatt caatgggttg gtttcgtcag 120

gcaccgggta aagaacgtga aggtgttgca ggtattaatt atggtggcac cgcaacctat 180

tatgccaata gcgttaaagg tcgttttacc attagccagg ataatgccaa aaataccgtt 240

tacctgcaga tgaataccct gaaaccggaa gataccgcca tctattattg tgcagcaggt 300

agtccggatc cgcctccgct gattgaaggt gtggtgaaat attggggtca gggcacccag 360

gttaccgtta gctcaggtgg tggtggcagc ggtggcggtg gttctggggg tggtggttca 420

gtcacaggag gcatggcttc aaagtgggac cagaagggca tggacattgc ctatgaggag 480

gctgctctgg gctacaagga gggaggggtc ccaattggtg gctgcctcat caacaacaag 540

gatggcagtg tcctgggcag gggccacaac atgaggttcc agaagggcag tgccaccctg 600

catggggaga tcagcaccct ggagaactgt ggcaggctgg agggcaaggt ctacaaggac 660

accactctgt acaccaccct cagcccttgt gacatgtgca caggggccat catcatgtat 720

ggcattccca ggtgtgtggt gggagagaat gtcaacttca agtcaaaagg agagaagtac 780

ctccagacca ggggccatga ggtggttgtg gtggatgatg agaggtgcaa gaagattatg 840

aagcagttca ttgatgagag accccaggac tggtttgagg acattgggga gggcagcagc 900

catcatcatc atcatcacta a 921

<210> 11

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Protein sequence of 4VGR38-CD-H

<400> 11

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

1 5 10 15

Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Tyr Ser Val Asn Ser

20 25 30

Asn Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Ala Gly Ala Pro Asp Pro Pro Pro Leu Ile Glu Ser Ile Val

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly

130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu

145 150 155 160

Ala Ala Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu

165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg

180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr

210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Val Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Ile Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 12

<211> 921

<212

> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Polynucleotide sequence encodes 4VGR38-CD-H

<400> 12

atgcaggttc agctgcaaga aagcggtggt ggtagcgttc aggcaggcgg tagcctgacc 60

ctgagctgtg aagttagcgg ttatagcgtt aatagcaata gcatgggttg gtttcgtcag 120

gcaccgggta aagaacgtga aggtgttgca ggtattaatg aaggtggtgt tagcacctat 180

tatgccaatt ttgttcaggg tcgttttacc attagccagg ataatgcaaa aaacatggtt 240

tacctgcaga tgaatagcct gaaaccggaa gataccgcaa tctattattg tgcagcgggt 300

gcaccggatc cgcctccgct gattgaaagc attgtgaaat attggggtca gggcacccag 360

gttaccgtta gctcaggtgg tggtggcagc ggtggcggtg gttctggggg tggtggttca 420

gtcacaggag gcatggcttc aaagtgggac cagaagggca tggacattgc ctatgaggag 480

gctgctctgg gctacaagga gggaggggtc ccaattggtg gctgcctcat caacaacaag 540

gatggcagtg tcctgggcag gggccacaac atgaggttcc agaagggcag tgccaccctg 600

catggggaga tcagcaccct ggagaactgt ggcaggctgg agggcaaggt ctacaaggac 660

accactctgt acaccaccct cagcccttgt gacatgtgca caggggccat catcatgtat 720

ggcattccca ggtgtgtggt gggagagaat gtcaacttca agtcaaaagg agagaagtac 780

ctccagacca ggggccatga ggtggttgtg gtggatgatg agaggtgcaa gaagattatg 840

aagcagttca ttgatgagag accccaggac tggtttgagg acattgggga gggcagcagc 900

catcatcatc atcatcacta a 921

<210> 13

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Protein sequence of VHH122-CD-H

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Ala Ala Leu Gly Val Leu Val Leu Ala Pro Gly Asn Val Tyr

100 105 110

Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly

130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu

145 150 155 160

Ala Ala Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu

165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg

180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr

210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Val Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Ile Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 14

<211> 921

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Polynucleotide sequence encodes VHH122-CD-H

<400> 14

atggaagttc agctgcaaga aagcggtggt ggtctggttc aggcaggcga tagcctgcgt 60

ctgagctgtc tggttagcgg tcgtagcttt aatagctata ccatgggttg gtttcgtcag 120

gcaccgggta aagaacgtga atttgttgca gcaattctgt ggtcaggtcc gaccacctat 180

tatgcagata gcgttaaagg tcgttttacc attagccgtg ataatgccaa aaataccgtt 240

tacctgcaga tgaatagcct gaaaccggaa gataccgcag tgtattattg tgcagcagca 300

ctgggtgttc tggtgctggc tccgggtaat gtttatagtt attggggtca gggcacccag 360

gttaccgtta gctcaggtgg tggtggtagc ggtggcggtg gctctggtgg tggcggttca 420

gtcacaggag gcatggcttc aaagtgggac cagaagggca tggacattgc ctatgaggag 480

gctgctctgg gctacaagga gggaggggtc ccaattggtg gctgcctcat caacaacaag 540

gatggcagtg tcctgggcag gggccacaac atgaggttcc agaagggcag tgccaccctg 600

catggggaga tcagcaccct ggagaactgt ggcaggctgg agggcaaggt ctacaaggac 660

accactctgt acaccaccct cagcccttgt gacatgtgca caggggccat catcatgtat 720

ggcattccca ggtgtgtggt gggagagaat gtcaacttca agtcaaaagg agagaagtac 780

ctccagacca ggggccatga ggtggttgtg gtggatgatg agaggtgcaa gaagattatg 840

aagcagttca ttgatgagag accccaggac tggtttgagg acattgggga gggcagcagc 900

catcatcatc atcatcacta a 921

<210> 15

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Protein sequence of 7D12-CD-H

<400> 15

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

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

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

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190
Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Val Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Ile Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 16

<211> 921

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Polynucleotide sequence encodes 7D12-CD-H

<400> 16

atgcaggtga aactggaaga aagcggtggt ggtagcgttc agaccggtgg tagcctgcgt 60

ctgacctgtg cagcaagcgg tcgtaccagc cgtagctatg gtatgggttg gtttcgtcag 120

gcaccgggta aagaacgtga atttgttagc ggtattagct ggcgtggtga tagcaccggt 180

tatgcagata gcgttaaagg tcgttttacc attagccgtg ataatgccaa aaataccgtt 240

gacctgcaga tgaatagcct gaaaccggaa gataccgcaa tctattattg tgcagcagca 300

gccggtagcg cctggtatgg caccctgtat gaatatgatt attggggtca gggcacccag 360

gttaccgtta gctcaggtgg tggtggcagc ggtggcggtg gttcaggtgg cggaggtagc 420

gtcacaggag gcatggcttc aaagtgggac cagaagggca tggacattgc ctatgaggag 480

gctgctctgg gctacaagga gggaggggtc ccaattggtg gctgcctcat caacaacaag 540

gatggcagtg tcctgggcag gggccacaac atgaggttcc agaagggcag tgccaccctg 600

catggggaga tcagcaccct ggagaactgt ggcaggctgg agggcaaggt ctacaaggac 660

accactctgt acaccaccct cagcccttgt gacatgtgca caggggccat catcatgtat 720

ggcattccca ggtgtgtggt gggagagaat gtcaacttca agtcaaaagg agagaagtac 780

ctccagacca ggggccatga ggtggttgtg gtggatgatg agaggtgcaa gaagattatg 840

aagcagttca ttgatgagag accccaggac tggtttgagg acattgggga gggcagcagc 900

catcatcatc atcatcacta a 921

<210> 17

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Protein sequence of 7D12-CDoem3-H

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly

130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu

145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu

165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg

180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr

210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 18

<211> 921

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Polynucleotide sequence encodes 7D12-CDoem3-H

<400> 18

atgcaggtga aactggaaga aagcggtggt ggtagcgttc agaccggtgg tagcctgcgt 60

ctgacctgtg cagcaagcgg tcgtaccagc cgtagctatg gtatgggttg gtttcgtcag 120

gcaccgggta aagaacgtga atttgttagc ggtattagct ggcgtggtga tagcaccggt 180

tatgcagata gcgttaaagg tcgttttacc attagccgtg ataatgccaa aaataccgtt 240

gacctgcaga tgaatagcct gaaaccggaa gataccgcaa tctattattg tgcagcagca 300

gccggtagcg cctggtatgg caccctgtat gaatatgatt attggggtca gggcacccag 360

gttaccgtta gctcaggtgg tggtggcagc ggtggcggtg gttcaggtgg cggaggtagc 420

gttaccggtg gtatggcaag caaatgggat cagaaaggta tggatattgc atatgaagaa 480

gcactgctgg gttataaaga aggtggcgtt ccgattggtg gttgtctgat taataacaaa 540

gatggtagcg ttctgggtcg cggtcataat atgcgttttc agaaaggcag cgcaaccctg 600

catggtgaaa ttagcaccct ggaaaattgt ggtcgtctgg aaggtaaagt gtataaagat 660

accaccctgt ataccacact gagcccgtgt gatatgtgta ccggtgccat tattatgtat 720

ggtattccgc gttgtgtgat tggcgaaaac gttaacttta aaagcaaagg cgagaaatat 780

ctgcagaccc gtggtcatga agttgttgtt gtggatgatg aacgttgcaa aaaactgatg 840

aaacagttta tcgatgaacg tccgcaggat tggtttgaag atattggtga aggcagcagc 900

catcatcatc atcatcacta a 921

<210> 19

<211> 297

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Protein sequence of 7D12-CDoem3

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly

130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu

145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu

165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg

180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr

210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu

290 295

<210> 20

<211> 894

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Polynucleotide sequence encodes 7D12-CDoem3

<400> 20

atgcaggtga aactggaaga aagcggtggt ggtagcgttc agaccggtgg tagcctgcgt 60

ctgacctgtg cagcaagcgg tcgtaccagc cgtagctatg gtatgggttg gtttcgtcag 120

gcaccgggta aagaacgtga atttgttagc ggtattagct ggcgtggtga tagcaccggt 180

tatgcagata gcgttaaagg tcgttttacc attagccgtg ataatgccaa aaataccgtt 240

gacctgcaga tgaatagcct gaaaccggaa gataccgcaa tctattattg tgcagcagca 300

gccggtagcg cctggtatgg caccctgtat gaatatgatt attggggtca gggcacccag 360

gttaccgtta gctcaggtgg tggtggcagc ggtggcggtg gttcaggtgg cggaggtagc 420

gttaccggtg gtatggcaag caaatgggat cagaaaggta tggatattgc atatgaagaa 480

gcactgctgg gttataaaga aggtggcgtt ccgattggtg gttgtctgat taataacaaa 540

gatggtagcg ttctgggtcg cggtcataat atgcgttttc agaaaggcag cgcaaccctg 600

catggtgaaa ttagcaccct ggaaaattgt ggtcgtctgg aaggtaaagt gtataaagat 660

accaccctgt ataccacact gagcccgtgt gatatgtgta ccggtgccat tattatgtat 720

ggtattccgc gttgtgtgat tggcgaaaac gttaacttta aaagcaaagg cgagaaatat 780

ctgcagaccc gtggtcatga agttgttgtt gtggatgatg aacgttgcaa aaaactgatg 840

aaacagttta tcgatgaacg tccgcaggat tggtttgaag atattggtga ataa 894

<210> 21

<211> 157

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Protein sequence of yeast cytosine deaminase

<400> 21

Val Thr Gly Gly Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile
1 5 10 15

Ala Tyr Glu Glu Ala Ala Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile
20 25 30

Gly Gly Cys Leu Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly
35 40 45

His Asn Met Arg Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile
50 55 60

Ser Thr Leu Glu Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp
65 70 75 80

Thr Thr Leu Tyr Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala
85 90 95

Ile Ile Met Tyr Gly Ile Pro Arg Cys Val Val Gly Glu Asn Val Asn

100 105 110

Phe Lys Ser Lys Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val

115 120 125

Val Val Val Asp Asp Glu Arg Cys Lys Lys Ile Met Lys Gln Phe Ile

130 135 140

Asp Glu Arg Pro Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu

145 150 155

<210> 22

<211> 157

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Protein sequence of mutant yeast cytosine deaminase

<400> 22

Val Thr Gly Gly Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Cys Leu Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly

35 40 45

His Asn Met Arg Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile

50 55 60

Ser Thr Leu Glu Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp

65 70 75 80

Thr Thr Leu Tyr Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala

85 90 95

Ile Ile Met Tyr Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn

100 105 110

Phe Lys Ser Lys Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val

115 120 125

Val Val Val Asp Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile

130 135 140

Asp Glu Arg Pro Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu
145 150 155

<210>
23

<211> 124

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:
Protein sequence of 3VGR19

<400> 23

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Tyr Ser Val Ser Lys Asn
20 25 30

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ala Gly Ile Asn Glu Gly Gly Thr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asn Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Gly Ser Pro Asp Pro Pro Pro Leu Ile Glu Ser Val Val Lys
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 24

<211> 124

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:
Protein sequence of 4VGR17

<400> 24

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

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

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

<210> 25
<211> 124
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
Protein sequence of 4VGR38
<400> 25
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Tyr Ser Val Asn Ser Asn
20 25 30

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gly Ala Pro Asp Pro Pro Pro Leu Ile Glu Ser Ile Val Lys

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 26

<211> 124

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Protein sequence of VHH122

<400> 26

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 27

<211> 124

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Protein sequence of 7D12

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 28

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

3VGR19 CDR1 sequence

<400> 28

Lys Asn Ser Met Gly

1 5

<210> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

3VGR19 CDR2 sequence

<400> 29

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

1 5 10 15

Gly

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

3VGR19 CDR3 sequence

<400> 30

Gly Ser Pro Asp Pro Pro Pro Leu Ile Glu Ser Val Val Lys Tyr

1 5 10 15

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

4VGR17 CDR1 sequence

<400> 31

Lys Asn Ser Met Gly

1 5

<210> 32

<211> 17

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

4VGR17 CDR2 sequence

<400> 32

Gly Ile Asn Tyr Gly Gly Thr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asn Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 33

<211> 15

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

4VGR17 CDR3 sequence

<400> 33

Gly Ser Pro Asp Pro Pro Pro Leu Ile Glu Gly Val Val Lys Tyr

1 5 10 15

<210> 34

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

4VGR38 CDR1 sequence

<400> 34

Ser Asn Ser Met Gly

1 5

<210> 35

<211> 17

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

4VGR38 CDR2 sequence

<400> 35

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

1 5 10 15

Gly

<210> 36

<211> 15

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

4VGR38 CDR3 sequence

<400> 36

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

1 5 10 15

<210> 37

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

VHH122 CDR1 sequence

<400> 37

Ser Tyr Thr Met Gly

1 5

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

VHH122 CDR2 sequence

<400> 38

Ala Ile Leu Trp Ser Gly Pro Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 39

<211> 15

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

VHH122 CDR3 sequence

<400> 39

Ala Leu Gly Val Leu Val Leu Ala Pro Gly Asn Val Tyr Ser Tyr

1 5 10 15

<210> 40

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

7D12 CDR1 sequence

<400> 40

Ser Tyr Gly Met Gly

1 5

<210> 41

<211> 17

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

7D12 CDR2 sequence

<400> 41

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

1 5 10 15

Gly

<210> 42

<211> 15

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

7D12 CDR3 sequence

<400> 42

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 43

<211> 30

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

3VGR19 FR1 sequence

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 44

<211> 14

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

3VGR19 FR2 sequence

<400> 44

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

1 5 10

<210> 45

<211> 32

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

3VGR19 FR3 sequence

<400> 45

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

1 5 10 15

Met Asn Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala

20 25 30

<210> 46

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

3VGR19 FR4 sequence

<400> 46

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 47

<211> 30

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

4VGR17 FR1 sequence

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 48

<211> 14

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

4VGR17 FR2 sequence

<400> 48

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

1 5 10

<210> 49

<211> 32

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

4VGR17 FR3 sequence

<400> 49

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

1 5 10 15

Met Asn Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala

20 25 30

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

4VGR17 FR4 sequence

<400> 50

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 51

<211> 30

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

4VGR38 FR1 sequence

<400> 51

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Tyr Ser Val Asn

20 25 30

<210> 52

<211> 14

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

4VGR38 FR2 sequence

<400> 52

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

1 5 10

<210> 53

<211> 32

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

4VGR38 FR3 sequence

<400> 53

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

4VGR38 FR4 sequence

<400> 54

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 55

<211> 30

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

VHH122 FR1 sequence

<400> 55

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 56

<211> 14

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

VHH122 FR2 sequence

<400> 56

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

1 5 10

<210> 57

<211> 32

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

VHH122 FR3 sequence

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

VHH122 FR4 sequence

<400> 58

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 59

<211> 30

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

7D12 FR1 sequence

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 60

<211> 14

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

7D12 FR2 sequence

<400> 60

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser

1 5 10

<210> 61

<211> 32

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

7D12 FR3 sequence

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 62

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

7D12 FR4 sequence

<400> 62

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 63

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

T cell epitope 1 sequence

<400> 63

Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu Arg Leu

1 5 10

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

T cell epitope 2 sequence

<400> 64

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr

1 5

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

T cell epitope 3 sequence

<400> 65

Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser

1 5 10

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

T cell epitope 4 sequence

<400> 66

Tyr Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met

1 5

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

T cell epitope 5 sequence

<400> 67

Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr

1 5

<210> 68

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

T cell epitope 6 sequence

<400> 68

Val Val Val Val Asp Asp Glu Arg Cys Lys Lys

1 5 10

<210> 69

<211> 124

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Protein sequence of 2D3

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

Ser Ala Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 70
<211> 118
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
Protein sequence of 5F7
<400> 70
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

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

100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 71

<211> 119

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Protein sequence of 47D5

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 72

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

2D3-CDoem3-H sequence

<400> 72

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp

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

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

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

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

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 73

<211> 300

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

5F7-CDoem3-H sequence

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu

35 40 45

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

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu Ala Leu Leu Gly Tyr Lys

145 150 155 160

Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu Ile Asn Asn Lys Asp Gly

165 170 175

Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg Phe Gln Lys Gly Ser Ala

180 185 190

Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu Asn Cys Gly Arg Leu Glu

195 200 205

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

210 215 220

Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr Gly Ile Pro Arg Cys Val

225 230 235 240

Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys Gly Glu Lys Tyr Leu Gln

245 250 255

Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp Asp Glu Arg Cys Lys Lys

260 265 270

Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro Gln Asp Trp Phe Glu Asp

275 280 285

Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His His His

290 295 300

<210> 74

<211> 301

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

47D5-CDem3-H sequence

<400> 74

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

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

Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro Gln Asp Trp Phe Glu
275 280 285

Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His His His
290 295 300

<210> 75

<211> 127

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:
BCD090-M2 sequence

<400> 75

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Asn Arg Gly Arg Gly Leu Ser Pro Asp Ile Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Leu Gln Tyr Gly Ser Ser Trp Pro Gln Arg Ser Ser Ala
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 76

<211> 309

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

BCD090-M2-CDoem3-H sequence

<400> 76

Met Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
1 5 10 15
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Arg Thr Phe Ser Met

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

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

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

210 215 220
Thr Leu Tyr Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile

225 230 235 240

Ile Met Tyr Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe

245 250 255

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

260 265 270

Val Val Asp Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp

275 280 285

Glu Arg Pro Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His

290 295 300

His His His His His

305

<210> 77

<211> 120

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Anti-CEA vhh (ABS29544.1) sequence

<400> 77

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Phe Val Gln Ala Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Thr Ser Ser Thr Leu Thr Phe Thr Pro Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Arg Met Thr Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Asn Thr Phe Val Ser Phe Val Gly Ile Ala Arg Ser Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 78

<211> 302

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Anti-CEA (ABS29544.1)-CDoem3-H sequence

<400> 78

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

1 5 10 15

Glu Ser Leu Thr Leu Ser Cys Thr Ser Ser Thr Leu Thr Phe Thr Pro

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Phe Leu Arg Met Thr Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Asn Thr Phe Val Ser Phe Val Gly Ile Ala Arg Ser Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly Met Ala Ser Lys

130 135 140

Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu Ala Leu Leu Gly

145 150 155 160

Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu Ile Asn Asn Lys

165 170 175

Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg Phe Gln Lys Gly

180 185 190

Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu Asn Cys Gly Arg

195 200 205

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

210 215 220

Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr Gly Ile Pro Arg

225 230 235 240

Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys Gly Glu Lys Tyr

245 250 255

Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp Asp Glu Arg Cys

260 265 270

Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro Gln Asp Trp Phe

275 280 285

Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His His His

290 295 300

<210> 79

<211> 123

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

NbCEA5 sequence

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

Ala Ala Ser Gly Val Leu Gly Gly Leu His Glu Asp Trp Phe Asn Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 80

<211> 305

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:
NbCEA5-CDoem3-H sequence

<400> 80

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

1 5 10 15

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

Tyr Trp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly
35 40 45

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

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

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Asp Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ala Ser Gly Val Leu Gly Gly Leu His Glu Asp Trp Phe Asn
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly Met

130 135 140

Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu Ala

145 150 155 160

Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu Ile

165 170 175

Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg Phe

180 185 190

Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu Asn

195 200 205

Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr Thr

210 215 220

Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr Gly

225 230 235 240

Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys Gly

245 250 255

Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp Asp

260 265 270

Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro Gln

275 280 285

Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His His

290 295 300

His

305

<210> 81

<211> 194

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

GE10-CD-H sequence

<400> 81

Met Leu His Leu Trp Val Pro Glu Pro Trp Thr Gln Thr Gly Gly Gly

1 5 10 15

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

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

145 150 155 160
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Ile Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
165 170 175
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
180 185 190
His His

<210> 82

<211> 194

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:
GE11-CD-H sequence

<400> 82

Met Tyr His Trp Tyr Gly Tyr Thr Pro Gln Asn Val Ile Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly

20 25 30

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu

35 40 45

Ala Ala Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu

50 55 60

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg

65 70 75 80

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

85 90 95

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr

100 105 110

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr

115 120 125

Gly Ile Pro Arg Cys Val Val Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

130 135 140

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp

145 150 155 160

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Ile Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

165 170 175

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

180 185 190

His His

<210> 83

<211> 199

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Inherbin1-CD-H sequence

<400> 83

Met Met Leu Tyr Asn Pro Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu
1 5 10 15

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Val Thr Gly Gly Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp
35 40 45

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

50 55 60

Ile Gly Gly Cys Leu Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg
65 70 75 80

Gly His Asn Met Arg Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu
85 90 95

Ile Ser Thr Leu Glu Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys
100 105 110

Asp Thr Thr Leu Tyr Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly

115 120 125

Ala Ile Ile Met Tyr Gly Ile Pro Arg Cys Val Val Gly Glu Asn Val
130 135 140

Asn Phe Lys Ser Lys Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu
145 150 155 160

Val Val Val Val Asp Asp Glu Arg Cys Lys Lys Ile Met Lys Gln Phe
165 170 175

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

180 185 190

Ser His His His His His His
195

<210> 84

<211> 199

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Inherbin3-CD-H sequence

<400> 84

Met Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn Pro His
1 5 10 15

Thr Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Val Thr Gly Gly Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp
35 40 45

Ile Ala Tyr Glu Glu Ala Ala Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro
50 55 60

Ile Gly Gly Cys Leu Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg
65 70 75 80

Gly His Asn Met Arg Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu
85 90 95

Ile Ser Thr Leu Glu Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys
100 105 110

Asp Thr Thr Leu Tyr Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly
115 120 125

Ala Ile Ile Met Tyr Gly Ile Pro Arg Cys Val Val Gly Glu Asn Val
130 135 140

Asn Phe Lys Ser Lys Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu
145 150 155 160

Val Val Val Val Asp Asp Glu Arg Cys Lys Lys Ile Met Lys Gln Phe
165 170 175

Ile Asp Glu Arg Pro Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser
180 185 190

Ser His His His His His His
195

<210> 85

<211> 357

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Endo-CD sequence

<400> 85

Met His Ser His Arg Asp Phe Gln Pro Val Leu His Leu Val Ala Leu
1 5 10 15
Asn Ser Pro Leu Ser Gly Gly Met Arg Gly Ile Arg Gly Ala Asp Phe

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

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

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

210 215 220

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

275 280 285
Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr Gly Ile Pro Arg
290 295 300
Cys Val Val Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys Gly Glu Lys Tyr
305 310 315 320
Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp Asp Glu Arg Cys
325 330 335
Lys Lys Ile Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro Gln Asp Trp Phe

340 345 350
Glu Asp Ile Gly Glu
355

<210> 86
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
3VGR10-CD-H sequence
<400> 86
Met Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly
1 5 10 15
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Tyr Ser Val Ser Lys
20 25 30
Asn Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly

35 40 45
Val Ala Gly Ile Asn Glu Gly Gly Thr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asn Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Ala Gly Ser Pro Asp Pro Pro Pro Leu Ile Glu Ser Val Val

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly

130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu

145 150 155 160

Ala Ala Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu

165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg

180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr

210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Val Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Ile Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 87

<211> 304

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

3VGR17-CD-H sequence

<400> 87

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val Asp Val Cys Pro Asp Pro Ser Arg Pro Gly Arg Pro Gly Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly Met Ala

130 135 140

Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu Ala Ala

145 150 155 160

Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu Ile Asn

165 170 175

Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg Phe Gln

180 185 190

Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu Asn Cys

195 200 205

Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr Thr Thr

210 215 220

Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr Gly Ile

225 230 235 240

Pro Arg Cys Val Val Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys Gly Glu

245 250 255

Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp Asp Glu

260 265 270

Arg Cys Lys Lys Ile Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro Gln Asp

275 280 285

Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His His His

290 295 300

<210> 88

<211> 290

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

DOM-16-39-CD-H sequence

<400> 88

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Pro Ala Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly

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

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

225 230 235 240
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
245 250 255
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Ile Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
260 265 270
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
275 280 285
His His
290

<210> 89
<211> 802
<212>
PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

SP-RituxanHC-CD-L-CD sequence

<400> 89

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

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

Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser
35 40 45

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro

50 55 60

Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
65 70 75 80

Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp
85 90 95

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

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

115 120 125

Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
130 135 140

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

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

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

180 185 190

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

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

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

245 250 255
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
290 295 300
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

305 310 315 320
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

370 375 380
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

435 440 445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Thr Gly Gly Met Ala

465 470 475 480

Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu Ala Ala

485 490 495

Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu Ile Asn

500 505 510

Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg Phe Gln

515 520 525

Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu Asn Cys

530 535 540

Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr Thr Thr

545 550 555 560

Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr Gly Ile

565 570 575

Pro Arg Cys Val Val Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys Gly Glu

580 585 590

Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp Asp Glu

595 600 605

Arg Cys Lys Lys Ile Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro Gln Asp

610 615 620

Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser

625 630 635 640

Ser Glu Gly Lys Gly Val Thr Gly Gly Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln

645 650 655

Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu Ala Ala Leu Gly Tyr Lys Glu

660 665 670

Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser

675 680 685

Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr

690 695 700

Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly

705 710 715 720

Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp
725 730 735
Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr Gly Ile Pro Arg Cys Val Val
740 745 750
Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr

755 760 765
Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp Asp Glu Arg Cys Lys Lys Ile
770 775 780
Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile
785 790 795 800
Gly Glu

<210> 90
<211> 236
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
SP-RituxanLC sequence
<400> 90
Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

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

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

100 105 110

Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

195 200 205

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

210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230 235

<210> 91

<211> 630

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

SP-HerceptinHC-CD sequence

<400> 91

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr
65 70 75 80

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

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

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
245 250 255
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
260 265 270

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
275 280 285
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
290 295 300
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

370 375 380

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

435 440 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

450 455 460

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

465 470 475 480

Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu Ala Ala Leu

485 490 495

Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu Ile Asn Asn

500 505 510

Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg Phe Gln Lys

515 520 525

Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu Asn Cys Gly

530 535 540

Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr Thr Thr Leu

545 550 555 560

Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr Gly Ile Pro

565 570 575

Arg Cys Val Val Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys Gly Glu Lys

580 585 590

Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp Asp Glu Arg

595 600 605

Cys Lys Lys Ile Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro Gln Asp Trp

610 615 620

Phe Glu Asp Ile Gly Glu

625 630

<210> 92

<211> 237

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

SP-HerceptinLC sequence

<400> 92

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

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

50 55 60

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala

165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys

180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp

195 200 205

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

210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230 235

<210> 93

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-001 S12V sequence

<400> 93

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 94

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-002 V13A sequence

<400> 94

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 95
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-003 T15V sequence
<400> 95
Met Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Val Gly
1 5 10 15

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 96

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-004 G16D sequence

<400> 96

Met Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Asp
1 5 10 15

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 97
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-005 S18D sequence
<400> 97
Met Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly
1 5 10 15

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 98

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-006 S18E sequence

<400> 98

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

Gly Glu Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser
20 25 30

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 99
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-007 K88R sequence
<400> 99
Met Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly
1 5 10 15

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 100

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-008 P89A sequence

<400> 100

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 101
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-009 K88A sequence
<400> 101
Met Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly
1 5 10 15

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 102

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-010 K88D sequence

<400> 102

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Asp Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 103
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-011 K88S sequence
<400> 103

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

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

65 70 75 80

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Ser Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300

His His
305

<210> 104

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-012 K88T sequence

<400> 104

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 105
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-013 P89D sequence
<400> 105

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

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 106

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-014 P89E sequence

<400> 106

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 107
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-015 T92D sequence
<400> 107

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

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 108

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-016 T92E sequence

<400> 108

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 109
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-017 T92G sequence
<400> 109

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

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

65 70 75 80

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Gly Ala Ile Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300

His His
305

<210> 110

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-018 T92H sequence

<400> 110

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp His Ala Ile Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 111
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-019 T92Q sequence
<400> 111

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

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

65 70 75 80

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Gln Ala Ile Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300

His His
305

<210> 112

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-020 A93D sequence

<400> 112

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Asp Ile Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 113
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-022 I94V sequence
<400> 113

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

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 114

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-023 I94A sequence

<400> 114

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 115
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-024 I94T sequence
<400> 115

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

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 116

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-025 I94R sequence

<400> 116

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 117
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-026 I94Q sequence
<400> 117

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

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 118

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-027 I94N sequence

<400> 118

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 119
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-028 Y224A sequence
<400> 119

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

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Ala
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 120

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-029 Y224H sequence

<400> 120

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu His
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 121
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-030 T225D sequence
<400> 121

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

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Asp Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 122

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-031 T226E sequence

<400> 122

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Glu Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 123
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-032 M232N sequence
<400> 123

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

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Asn Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 124

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-033 M232A sequence

<400> 124

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Ala Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 125
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-034 M232K sequence
<400> 125

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

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Lys Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 126

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-035 M232Q sequence

<400> 126

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Gln Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 127
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-036 V268A sequence
<400> 127

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

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 128

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-037 V268T sequence

<400> 128

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Thr Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 129
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-038 V269A sequence
<400> 129

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

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Ala Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 130

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-039 V269L sequence

<400> 130

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Leu Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 131
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-040 V269I sequence
<400> 131

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

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Ile Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 132

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-041 V269T sequence

<400> 132

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Thr Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 133
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-042 V270A sequence
<400> 133

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

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

65 70 75 80

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

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

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Ala Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 134

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-043 V270T sequence

<400> 134

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Thr Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 135
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-044 S12V, T15V, K88R, P89A, I94V, V268A sequence
<400> 135
Met Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Val Gly

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly

130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu

145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu

165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg

180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr

210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 136

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-045 S12V, T15V, K88R, P89A, I94V, V268T sequence

<400> 136

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
    130                 135                 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145                 150                 155                 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
                165                 170                 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
            180                 185                 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
```

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Thr Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300

His His
305

<210> 137
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-046 S12V, T15V, K88R, P89A, I94V, V269T sequence

<400> 137
Met Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Val Gly
1 5 10 15

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Thr Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305
<210> 138
<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-047 V13A, K88D, I94R, V268A sequence

<400> 138

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205

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

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 139
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-048 G16D, K88D, I94R, V268A sequence

<400> 139
Met Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Asp
1 5 10 15
Gly Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser
20 25 30
Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45
Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly

130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu

145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu

165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg

180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr

210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 140

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-049 S18D, K88D, I94R, V268A sequence

<400> 140

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

Gly Asp Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser
20 25 30

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr

210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300

His His
305

<210> 141

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:
TC3-050 V13A, K88T, I94R, V268A sequence

<400> 141

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 142
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-051 G16D, K88T, I94R, V268A sequence

<400> 142

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220

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

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305

<210> 143
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-052 S18D, K88T, I94R, V268A sequence

<400> 143
Met Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly
1 5 10 15
Gly Asp Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser
20 25 30
Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45
Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly

130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu

145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu

165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg

180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr

210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 144

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-053 V13A, K88D, I94Q, V268A sequence

<400> 144

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

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

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300

His His
305

<210> 145

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:
TC3-054 G16D, K88D, I94Q, V268A sequence

<400> 145

Met Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Asp
1 5 10 15

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305
<210> 146
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:

TC3-055 S18D, K88D, I94Q, V268A sequence

<400> 146

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

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

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 147

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-056 V13A, K88T, I94Q, V268A sequence

<400> 147

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Gln Tyr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305
<210> 148
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:

TC3-057 G16D, K88T, I94Q, V268A sequence

<400> 148

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

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

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 149

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-058 S18D, K88T, I94Q, V268A sequence

<400> 149

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Gln Tyr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305
<210> 150
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:

TC3-059 V13A, K88D, I94R, V268T sequence

<400> 150

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

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

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Thr Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300

His His
305

<210> 151

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:
TC3-060 G16D, K88D, I94R, V268T sequence

<400> 151

Met Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Asp
1 5 10 15

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Thr Val Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305
<210> 152
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:

TC3-061 S18D, K88D, I94R, V268T sequence

<400> 152

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

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

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Thr Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300

His His
305

<210> 153

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:
TC3-062 V13A, K88T, I94R, V268T sequence

<400> 153

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Thr Val Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305
<210> 154
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:

TC3-063 G16D, K88T, I94R, V268T sequence

<400> 154

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

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

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Thr Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 155

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-064 S18D, K88T, I94R, V268T sequence

<400> 155

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Thr Val Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305
<210> 156
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:

TC3-065 V13A, K88D, I94Q, V268T sequence

<400> 156

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

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

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Thr Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 157

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-066 G16D, K88D, I94Q, V268T sequence

<400> 157

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Asp Pro Glu Asp Thr Ala Gln Tyr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Thr Val Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305
<210> 158
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:

TC3-067 S18D, K88D, I94Q, V268T sequence

<400> 158

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
    130                 135                 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145                 150                 155                 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
                165                 170                 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
            180                 185                 190

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

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Thr Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300

His His
305

<210> 159

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:
TC3-068 V13A, K88T, I94Q, V268T sequence

<400> 159

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Thr Val Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305
<210> 160
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:

TC3-069 G16D, K88T, I94Q, V268T sequence

<400> 160

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

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

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Thr Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 161

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-070 S18D, K88T, I94Q, V268T sequence

<400> 161

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Gln Tyr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Thr Val Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305
<210> 162
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:

TC3-071 V13A, K88D, I94R, V269T sequence

<400> 162

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

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

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Thr Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300

His His
305

<210> 163

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:
TC3-072 G16D, K88D, I94R, V269T sequence

<400> 163

Met Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Asp
1 5 10 15

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Thr Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305
<210> 164
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:

TC3-073 S18D, K88D, I94R, V269T sequence

<400> 164

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

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

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Thr Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 165

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-074 V13A, K88T, I94R, V269T sequence

<400> 165

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Thr Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305
<210> 166
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:

TC3-075 G16D, K88T, I94R, V269T sequence

<400> 166

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
    130                 135                 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145                 150                 155                 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
                165                 170                 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
            180                 185                 190

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

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Thr Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 167

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-076 S18D, K88T, I94R, V269T sequence

<400> 167

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Thr Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305
<210> 168
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:

TC3-077 V13A, K88D, I94Q, V269T sequence

<400> 168

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

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

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Thr Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300

His His
305

<210> 169

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:
TC3-078 G16D, K88D, I94Q, V269T sequence

<400> 169

Met Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Asp
1 5 10 15

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Thr Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305
<210> 170
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:

TC3-079 S18D, K88D, I94Q, V269T sequence

<400> 170

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

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

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Thr Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300

His His
305

<210> 171

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:
TC3-080 V13A, K88T, I94Q, V269T sequence

<400> 171

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Thr Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305
<210> 172
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:

TC3-081 G16D, K88T, I94Q, V269T sequence

<400> 172

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

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

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Thr Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 173

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-082 S18D, K88T, I94Q, V269T sequence

<400> 173

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Gln Tyr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140
Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160
Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175
Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240
Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Thr Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300
His His
305
<210> 174
<211> 291
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:

TC3-084 h7D12v2-CDoem3-H sequence

<400> 174

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

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

Gly Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu
130 135 140
Glu Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys
145 150 155 160
Leu Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met
165 170 175
Arg Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu
180 185 190

Glu Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu
195 200 205
Tyr Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met
210 215 220
Tyr Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser

225 230 235 240

Lys Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val

245 250 255

Asp Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg

260 265 270

Pro Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His

275 280 285

His His His

290

<210> 175

<211> 291

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-083 h7D12v1-CDoem3-H sequence

<400> 175

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu
130 135 140

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

Tyr Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met
210 215 220
Tyr Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser
225 230 235 240
Lys Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val
245 250 255
Asp Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg
260 265 270

Pro Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His
275 280 285
His His His
290

<210> 176
<211> 291
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
TC3-085 h7D12v3-CDoem3-H sequence
<400> 176
Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15
Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser

20 25 30

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

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

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

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

Pro Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His
275 280 285

His His His
290

<210> 177

<211> 291

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:
TC3-086 h7D12v4-CDoem3-H sequence

<400> 177

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

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

Gly Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu
130 135 140

Glu Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys
145 150 155 160

Leu Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met

165 170 175

Arg Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu
180 185 190
Glu Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu
195 200 205
Tyr Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met
210 215 220
Tyr Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser
225 230 235 240

Lys Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val Val Val Val
245 250 255
Asp Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg
260 265 270
Pro Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His
275 280 285
His His His
290

<210> 178
<211> 306
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:

TC3-087 S12V, T15V, K88R, P89A, I94V, V268A sequence

<400> 178
Met Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Val Gly
1 5 10 15
Gly Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser
20 25 30
Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45
Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly

130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu

145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu

165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg

180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr

210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Thr Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 179

<211> 306

<212

> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-088 S12V, T15V, K88R, P89A, I94V, Y224H, V268A sequence

<400> 179

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg

180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu His

210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His

290 295 300

His His

305

<210> 180

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-089 V13A, K88T, I94R, V268A, V269T sequence

<400> 180

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

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

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

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190
Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Thr Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300

His His

305

<210> 181

<211> 306

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC3-090 V13A, K88T, I94R, Y224H, V268A sequence

<400> 181

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu His
210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu Gly Ser Ser His His His His
290 295 300

His His
305

<210> 182

<211> 297

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:
TC4_44 (S12V, T15V, K88R, P89A, I94V, V268A) sequence

<400> 182

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly

130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu

145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu

165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg

180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu

195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr

210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr

225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys

245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp

260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro

275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu

290 295

<210> 183

<211> 297

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC4_50 (V13A, K88T, I94R, V268A) sequence

<400> 183

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

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val Thr Gly Gly
130 135 140

Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile Ala Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile Gly Gly Cys Leu
165 170 175

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190

Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205

Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr

210 215 220

Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255

Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp
260 265 270

Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285

Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu
290 295

<210> 184

<211> 297

<212> PRT

<

213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC4_51 (G16D, K88T, I94R, V268A) sequence

<400> 184

Met Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Asp
1 5 10 15

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

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
35 40 45

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

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

100 105 110

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

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190
Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Val Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu
290 295

<210> 185

<211> 297

<212> PRT

<

213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TC4_87 (S12V, T15V, K88R, P89A, I94V, V268A, V269T) sequence

<400> 185

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

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

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

Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly His Asn Met Arg
180 185 190
Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile Ser Thr Leu Glu
195 200 205
Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp Thr Thr Leu Tyr
210 215 220
Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala Ile Ile Met Tyr
225 230 235 240

Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn Phe Lys Ser Lys
245 250 255
Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Ala Thr Val Val Asp
260 265 270
Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile Asp Glu Arg Pro
275 280 285
Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu
290 295
<210> 186
<211> 158
<212> PRT
<
213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
Protein sequence of yeast cytosine deaminase WITH methionine
<400> 186
Met Val Thr Gly Gly Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp
1 5 10 15
Ile Ala Tyr Glu Glu Ala Ala Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro
20 25 30
Ile Gly Gly Cys Leu Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg
35 40 45

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

Asn Phe Lys Ser Lys Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu
115 120 125
Val Val Val Val Asp Asp Glu Arg Cys Lys Lys Ile Met Lys Gln Phe

130 135 140

Ile Asp Glu Arg Pro Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu

145 150 155

<210> 187

<211> 158

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Protein sequence of mutant yeast cytosine deaminase WITH

methionine

<400> 187

Met Val Thr Gly Gly Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Gly Gly Cys Leu Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg

35 40 45

Gly His Asn Met Arg Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu

50 55 60

Ile Ser Thr Leu Glu Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys

65 70 75 80

Asp Thr Thr Leu Tyr Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly

85 90 95

Ala Ile Ile Met Tyr Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val

100 105 110

Asn Phe Lys Ser Lys Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu

115 120 125

Val Val Val Val Asp Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe

130 135 140

Ile Asp Glu Arg Pro Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu

145 150 155

<210> 188

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 188

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 189

<211> 157

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Protein sequence of Cdoem V128A WITHOUT methionine

<400> 189

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

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

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

130 135 140

Asp Glu Arg Pro Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu

145 150 155

<210> 190

<211> 158

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Protein sequence of Cdoem V129A WITH methionine

<400> 190

Met Val Thr Gly Gly Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Gly Gly Cys Leu Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg

35 40 45

Gly His Asn Met Arg Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu

50 55 60

Ile Ser Thr Leu Glu Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys

65 70 75 80

Asp Thr Thr Leu Tyr Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly

85 90 95

Ala Ile Ile Met Tyr Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val

100 105 110

Asn Phe Lys Ser Lys Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu

115 120 125

Ala Val Val Val Asp Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe

130 135 140

Ile Asp Glu Arg Pro Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu

145 150 155

<210> 191

<211> 157

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Protein sequence of Cdoem V129T WITHOUT methionine

<400> 191

Val Thr Gly Gly Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile
1 5 10 15

Ala Tyr Glu Glu Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile
20 25 30

Gly Gly Cys Leu Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly
35 40 45

His Asn Met Arg Phe Gln Lys Gly Ser Ala Thr Leu His Gly Glu Ile
50 55 60

Ser Thr Leu Glu Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys Asp
65 70 75 80

Thr Thr Leu Tyr Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly Ala
85 90 95

Ile Ile Met Tyr Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val Asn
100 105 110

Phe Lys Ser Lys Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu Val
115 120 125

Thr Val Val Asp Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe Ile
130 135 140

Asp Glu Arg Pro Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu
145 150 155

<210> 192

<211> 158

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Protein sequence of Cdoem V130T WITH methionine

<400> 192

Met Val Thr Gly Gly Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp
1 5 10 15
Ile Ala Tyr Glu Glu Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro
20 25 30

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

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

<210> 193
<211> 157
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
Protein sequence of Cdoem V128A, V129T WITHOUT methionine
<400> 193
Val Thr Gly Gly Met Ala Ser Lys Trp Asp Gln Lys Gly Met Asp Ile
1 5 10 15
Ala Tyr Glu Glu Ala Leu Leu Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Val Pro Ile
20 25 30
Gly Gly Cys Leu Ile Asn Asn Lys Asp Gly Ser Val Leu Gly Arg Gly

35 40 45

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

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

<210> 194

<211> 158

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:
Protein sequence of Cdoem V129A, V130T WITH methionine

<400> 194

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

Ile Ser Thr Leu Glu Asn Cys Gly Arg Leu Glu Gly Lys Val Tyr Lys

65 70 75 80

Asp Thr Thr Leu Tyr Thr Thr Leu Ser Pro Cys Asp Met Cys Thr Gly

85 90 95

Ala Ile Ile Met Tyr Gly Ile Pro Arg Cys Val Ile Gly Glu Asn Val

100 105 110

Asn Phe Lys Ser Lys Gly Glu Lys Tyr Leu Gln Thr Arg Gly His Glu

115 120 125

Ala Thr Val Val Asp Asp Glu Arg Cys Lys Lys Leu Met Lys Gln Phe

130 135 140

Ile Asp Glu Arg Pro Gln Asp Trp Phe Glu Asp Ile Gly Glu

145 150 155

<210> 195

<211> 897

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Polynucleotide sequence encodes TC4_44

(S12V, T15V, K88R, P89A, I94V, V268A)

<400> 195

atgcaggtga aactggaaga aagcggtggt ggtgttgttc aggttggtgg tagcctgcgt 60

ctgacctgtg cagcaagcgg tcgtaccagc cgtagctatg gtatgggttg gtttcgtcag 120

gcaccgggta aagaacgtga atttgttagc ggtattagct ggcgtggtga tagcaccggt 180

tatgcagata gcgttaaagg tcgttttacc attagccgtg ataatgccaa aaataccgtt 240

gacctgcaga tgaatagcct gcgtgcagaa gataccgcag tttattattg tgcagcagca 300

gccggtagcg cctggtatgg caccctgtat gaatatgatt attggggtca gggcacccag 360

gttaccgtta gctcaggtgg tggtggcagc ggtggcggtg gttcaggtgg cggaggtagc 420

gttaccggtg gtatggcaag caaatgggat cagaaaggta tggatattgc atatgaagaa 480

gcactgctgg gttataaaga aggtggcgtt ccgattggtg gttgtctgat taataacaaa 540

gatggtagcg ttctgggtcg cggtcataat atgcgctttc agaaaggcag cgcaaccctg 600

catggtgaaa ttagcaccct ggaaaattgt ggtcgtctgg aaggtaaagt gtataaagat 660

accaccctgt ataccacact gagcccgtgt gatatgtgta ccggtgccat tattatgtat 720

ggtattccgc gttgtgtgat tggcgaaaac gttaacttta aaagcaaagg cgagaaatat 780

ctgcagaccc gtggtcatga agcagttgtt gtggatgatg aacgttgcaa aaaactgatg 840

aaacagttta tcgatgaacg tccgcaggat tggtttgaag atattggtga ataataa 897

<210> 196

<211> 897

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Polynucleotide sequence encodes TC4_50 (V13A, K88T, I94R, V268A)

<400> 196

atgcaggtga aactggaaga aagcggtggt ggtagcgcac agaccggtgg tagcctgcgt 60

ctgacctgtg cagcaagcgg tcgtaccagc cgtagctatg gtatgggttg gtttcgtcag 120

gcaccgggta aagaacgtga atttgttagc ggtattagct ggcgtggtga tagcaccggt 180

tatgcagata gcgttaaagg tcgttttacc attagccgtg ataatgccaa aaataccgtt 240

gacctgcaga tgaatagcct gaccccggaa gataccgcac gttattattg tgcagcagca 300

gccggtagcg cctggtatgg caccctgtat gaatatgatt attggggtca gggcacccag 360

gttaccgtta gctcaggtgg tggtggcagc ggtggcggtg gttcaggtgg cggaggtagc 420

gttaccggtg gtatggcaag caaatgggat cagaaaggta tggatattgc atatgaagaa 480

gcactgctgg gttataaaga aggtggcgtt ccgattggtg gttgtctgat taataacaaa 540

gatggtagcg ttctgggtcg cggtcataat atgcgctttc agaaaggcag cgcaaccctg 600

catggtgaaa ttagcaccct ggaaaattgt ggtcgtctgg aaggtaaagt gtataaagat 660

accaccctgt ataccacact gagcccgtgt gatatgtgta ccggtgccat tattatgtat 720

ggtattccgc gttgtgtgat tggcgaaaac gttaacttta aaagcaaagg cgagaaatat 780

ctgcagaccc gtggtcatga agcagttgtt gtggatgatg aacgttgcaa aaaactgatg 840

aaacagttta tcgatgaacg tccgcaggat tggtttgaag atattggtga ataataa 897

<210> 197

<211> 897

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Polynucleotide sequence encodes TC4_51 (G16D, K88T, I94R, V268A)

<400> 197

atgcaggtga aactggaaga aagcggtggt ggtagcgttc agaccgatgg tagcctgcgt 60

ctgacctgtg cagcaagcgg tcgtaccagc cgtagctatg gtatgggttg gtttcgtcag 120

gcaccgggta aagaacgtga atttgttagc ggtattagct ggcgtggtga tagcaccggt 180

tatgcagata gcgttaaagg tcgttttacc attagccgtg ataatgccaa aaataccgtt 240

gacctgcaga tgaatagcct gaccccggaa gataccgcac gttattattg tgcagcagca 300

gccggtagcg cctggtatgg caccctgtat gaatatgatt attggggtca gggcacccag 360

gttaccgtta gctcaggtgg tggtggcagc ggtggcggtg gttcaggtgg cggaggtagc 420

gttaccggtg gtatggcaag caaatgggat cagaaaggta tggatattgc atatgaagaa 480

gcactgctgg gttataaaga aggtggcgtt ccgattggtg gttgtctgat taataacaaa 540

gatggtagcg ttctgggtcg cggtcataat atgcgctttc agaaaggcag cgcaaccctg 600

catggtgaaa ttagcaccct ggaaaattgt ggtcgtctgg aaggtaaagt gtataaagat 660

accaccctgt ataccacact gagcccgtgt gatatgtgta ccggtgccat tattatgtat 720

ggtattccgc gttgtgtgat tggcgaaaac gttaacttta aaagcaaagg cgagaaatat 780

ctgcagaccc gtggtcatga agcagttgtt gtggatgatg aacgttgcaa aaaactgatg 840

aaacagttta tcgatgaacg tccgcaggat tggtttgaag atattggtga ataataa 897

<210> 198

<211> 897

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Polynucleotide sequence encodes TC4_87

(S12V, T15V, K88R, P89A, I94V, V268A, V269T)

<400> 198

atgcaggtga aactggaaga aagcggtggt ggtgttgttc aggttggtgg tagcctgcgt 60

ctgacctgtg cagcaagcgg tcgtaccagc cgtagctatg gtatgggttg gtttcgtcag 120

gcaccgggta aagaacgtga atttgttagc ggtattagct ggcgtggtga tagcaccggt 180

tatgcagata gcgttaaagg tcgttttacc attagccgtg ataatgccaa aaataccgtt 240

gacctgcaga tgaatagcct gcgtgcagaa gataccgcag tttattattg tgcagcagca 300

gccggtagcg cctggtatgg caccctgtat gaatatgatt attggggtca gggcacccag 360

gttaccgtta gctcaggtgg tggtggcagc ggtggcggtg gttcaggtgg cggaggtagc 420

gttaccggtg gtatggcaag caaatgggat cagaaaggta tggatattgc atatgaagaa 480

gcactgctgg gttataaaga aggtggcgtt ccgattggtg gttgtctgat taataacaaa 540

gatggtagcg ttctgggtcg cggtcataat atgcgctttc agaaaggcag cgcaaccctg 600

catggtgaaa ttagcaccct ggaaaattgt ggtcgtctgg aaggtaaagt gtataaagat 660

accaccctgt ataccacact gagcccgtgt gatatgtgta ccggtgccat tattatgtat 720

ggtattccgc gttgtgtgat tggcgaaaac gttaacttta aaagcaaagg cgagaaatat 780

ctgcagaccc gtggtcatga agcaaccgtt gtggatgatg aacgttgcaa aaaactgatg 840

aaacagttta tcgatgaacg tccgcaggat tggtttgaag atattggtga ataataa 897

<210> 199

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

2D3 CDR1 sequence

<400> 199

Asp Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 200

<211> 17

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

2D3 CDR2 sequence

<400> 200

Ser Ile Asn Trp Ser Gly Thr His Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 201

<211> 15

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

2D3 CDR3 sequence

<400> 201

Asn Trp Arg Asp Ala Gly Thr Thr Trp Phe Glu Lys Ser Gly Ser

1 5 10 15

<210> 202

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

5F7 CDR1 sequence

<400> 202

Ile Asn Thr Met Gly

1 5

<210> 203

<211> 16

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

5F7 CDR2 sequence

<400> 203

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

1 5 10 15

<210> 204

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

5F7 CDR3 sequence

<400> 204

Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr

1 5 10

<210> 205

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

47D5 CDR1 sequence

<400> 205

Phe Asn Asp Met Ala

1 5

<210> 206

<211> 16

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

47D5 CDR2 sequence

<400> 206

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

1 5 10 15

<210> 207

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

47D5 CDR3 sequence

<400> 207

Asp Gln Arg Leu Asp Gly Ser Thr Leu Ala Tyr

1 5 10

<210> 208

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

BCD090-M2 CDR1 sequence

<400> 208

Met Tyr Thr Met Gly

1 5

<210> 209

<211> 17

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

BCD090-M2 CDR2 sequence

<400> 209

Ala Asn Arg Gly Arg Gly Leu Ser Pro Asp Ile Ala Asp Ser Val Asn

1 5 10 15

Gly

<210> 210

<211> 18

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

BCD090-M2 CDR3 sequence

<400> 210

Asp Leu Gln Tyr Gly Ser Ser Trp Pro Gln Arg Ser Ser Ala Glu Tyr

1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 211

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

anti-CEA vhh (ABS29544.1) CDR1 sequence

<400> 211

Pro Tyr Arg Met Ala

1 5

<210> 212

<211> 18

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

anti-CEA vhh (ABS29544.1) CDR2 sequence

<400> 212

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

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 213

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

anti-CEA vhh (ABS29544.1) CDR3 sequence

<400> 213

Phe Val Ser Phe Val Gly Ile Ala Arg Ser

1 5 10

<210> 214

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

NbCEA5 CDR1 sequence

<400> 214

Ser Tyr Trp Met Gly

1 5

<210> 215

<211> 17

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

NbCEA5 CDR2 sequence

<400> 215

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

1 5 10 15

Gly

<210> 216

<211> 14

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

NbCEA5 CDR3 sequence

<400>

216

Ser Gly Val Leu Gly Gly Leu His Glu Asp Trp Phe Asn Tyr

1 5 10