



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0072626
(43) 공개일자 2019년06월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2818 (2013.01)
A61K 47/68 (2017.08)
- (21) 출원번호 10-2019-7015448
- (22) 출원일자(국제) 2017년11월02일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년05월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/059740
- (87) 국제공개번호 WO 2018/085555
국제공개일자 2018년05월11일
- (30) 우선권주장
62/417,212 2016년11월03일 미국(US)

- (71) 출원인
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미국 뉴저지 (우편번호 08540-4000) 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 피.오. 박스 4000
싸이툼스 테라퓨틱스, 인크.
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스위트 400 오이스터 포인트 블러바드 151
- (72) 발명자
티프턴, 킴벌리 앤
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스위트 400 오이스터 포인트 블러바드 151 싸이툼스 테라퓨틱스, 인크. 내
웨스트, 제임스 윌리엄
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스위트 400 오이스터 포인트 블러바드 151 싸이툼스 테라퓨틱스, 인크. 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 심미성

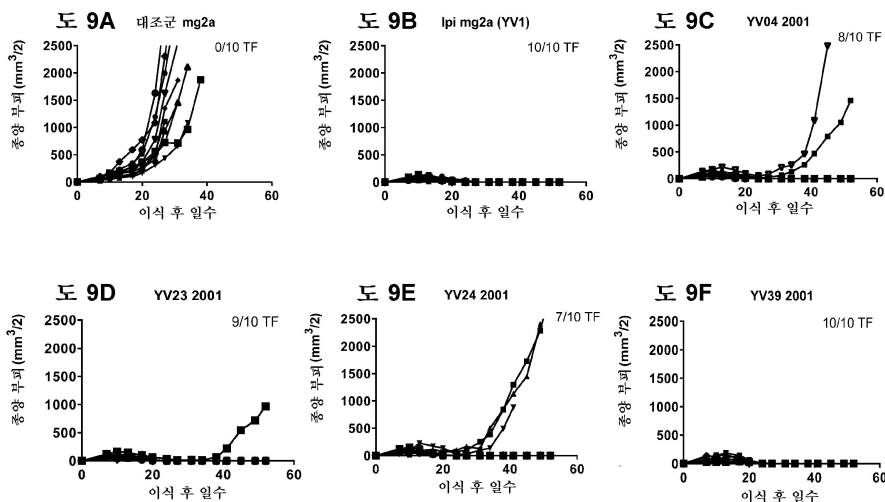
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 **활성화가능한 항-CTLA-4 항체 및 그의 용도**

(57) 요약

VH 도메인을 포함하는 중쇄 및 차폐 모이어티 (MM), 절단가능한 모이어티 (CM), 및 VL 도메인을 포함하는 경쇄를 포함하는 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체가 본원에 제공된다. 이러한 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체는 차폐 모이어티가 종양-특이적 프로테아제에 의한 절단가능한 모이어티의 단백질분해적 절단에 의해 제거되는 종양 미세환경에서 CTLA-4 결합 활성을 갖지만, 종양 외부에서는 CTLA-4에 대해 크게 감소된 결합을 나타낸다. 이러한 방식으로, 본 발명의 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체는 항종양 활성을 보유하는 한편, 종양 외부에서는 항-CTLA-4 활성과 연관된 부작용을 감소시킨다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

G01N 33/574 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/41 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

C07K 2317/94 (2013.01)

C07K 2319/00 (2013.01)

C07K 2319/50 (2013.01)

(72) 발명자

데쉬판데, 슈리칸트

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드
700 브리스톨-마이어드 스쿼드 컴퍼니 내

앵겔하르트, 존 제이.

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드
700 브리스톨-마이어드 스쿼드 컴퍼니 내

명세서

청구범위

청구항 1

(i) CDRH1: SYTMH (서열식별번호: 557); CDRH2: FISYDGNKYYADSVKG (서열식별번호: 558); 및 CDRH3: TGWLGPFDY (서열식별번호: 559)를 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하는 중쇄; 및

(ii) (a) CDRL1: RASQSVGSSYLA (서열식별번호: 560); CDRL2: GAFSRAT (서열식별번호: 561); 및 CDRL3: QQYGSSPWT (서열식별번호: 562)를 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL);

(b) 절단가능한 모이어티 (CM); 및

(c) 차폐 모이어티 (MM)

를 포함하는 경쇄를 포함하며,

여기서 경쇄는 N-말단에서 C-말단으로 하기: MM-CM-VL과 같은 구조적 배열을 갖는 것인

활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 2

제1항에 있어서, MM이 YV01, YV02, YV03, YV04, YV09, YV23, YV24, YV35, YV39, YV51, YV61, YV62, YV63, YV64, YV65, 및 YV66으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 3

제2항에 있어서, CM이 MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP11, MMP13, MMP14, MMP17, 레구마인, 매트립타제, 및 uPA로 이루어진 군으로부터 선택된 프로테아제에 대한 기질인 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 4

제3항에 있어서, CM이 2001, 2003, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2011, 2012, 3001, 3006, 3007, 3008, 3009, 3011, 및 3012로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 5

제4항에 있어서, MM이 YV04, YV23, YV24, YV39, YV61, YV62, YV63, 또는 YV64인 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 6

제5항에 있어서, MM이 YV39인 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 7

제6항에 있어서, CM이 2001, 2011, 또는 2012인 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 8

제7항에 있어서, CM이 2011인 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 서열식별번호: 345의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및

(ii) 서열식별번호: 563, 564 및 565로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄

를 포함하는 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 10

제9항에 있어서,

(i) 서열식별번호: 345의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및

(ii) 서열식별번호: 564의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄

를 포함하는 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 11

제10항에 있어서,

(i) 중쇄가 서열식별번호: 350의 인간 IgG1 불변 도메인 서열을 추가로 포함하고;

(ii) 경쇄가 서열식별번호: 346의 인간 경쇄 카파 불변 도메인 서열을 추가로 포함하는 것인

활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 본원에 개시된 바와 같은 제2 링커 펩티드 (LP2)를 추가로 포함하며, N-말단에서 C-말단으로, MM-LP1-CM-LP2-VL 또는 MM-LP2-CM-LP1-VL의 구조적 배열을 갖는 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 13

제12항에 있어서, LP1 및 LP2가 서로 동일하지 않은 것인 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 스페이서를 추가로 포함하고, N-말단에서 C-말단으로, 스페이서-MM-CM-VL의 구조적 배열을 갖는 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 독성제를 추가로 포함하는 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 16

제15항에 있어서, 독성제가 절단가능한 링커를 통해 활성화가능한 항체에 접합된 것인 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 검출가능한 모이어티를 추가로 포함하는 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 18

제178항에 있어서, 검출가능한 모이어티가 진단제인 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체 및 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 추가의 치료제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 코딩하는 단리된 핵산 분자.

청구항 22

제21항의 단리된 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 23

(i) 제22항의 벡터를 포함하는 세포를 활성화가능한 항체의 발현을 유도하는 조건 하에 배양하는 단계; 및
 (ii) 활성화가능한 항체를 회수하는 단계
 를 포함하는, 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체를 생산하는 방법.

청구항 24

CTLA-4 활성의 감소를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제19항 또는 제20항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 CTLA-4 활성을 감소시키는 방법.

청구항 25

대상체에게 치료 유효량의 제19항 또는 제20항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하거나, 암의 증상을 완화시키거나, 또는 암의 진행을 지연시키는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 암이 방광암, 골암, 유방암, 카르시노이드, 자궁경부암, 결장암, 자궁내막암, 신경교종, 두경부암, 간암, 폐암, 림프종, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신암, 육종, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 비뇨생식기암, 또는 요로상피암인 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 암이 흑색종인 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2016년 11월 3일에 출원된 미국 가출원 번호 62/417,212의 우선권 이익을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] EFS-웹을 통해 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 참조
- [0004] 전자적으로 제출된 서열 목록의 내용 (명칭: 3338_059PC02_SeqListing.txt; 크기: 527,968 바이트; 및 작성일: 2017년 10월 27일)은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

- [0005] 면역계는 종양 발생을 제어하고 종양 퇴행을 매개할 수 있다. 이는 종양 항원-특이적 T 세포의 생성 및 활성화를 필요로 한다. 다중 T-세포 공동-자극 수용체 및 T-세포 음성 조절자, 또는 공동-억제 수용체는 T-세포 활성화, 증식, 및 이펙터 기능의 획득 또는 상실을 제어하기 위해 협력하여 작용한다. 그 중 가장 초기에 최대-특징화된 T-세포 공동-자극 및 공동-억제 분자는 CD28 및 CTLA-4이다. 문헌 [Rudd et al. (2009) Immunol. Rev. 229: 12]. CD28은 항원-제시 세포 상의 B7-1 및 B7-2 리간드에 결합함으로써 T-세포 수용체 맞물림에 공동-자극 신호를 제공하는 한편, CTLA-4는 T-세포 증식 및 기능을 하향-조절하는 음성 신호를 제공한다. B7-1 (CD80) 및 B7-2 (CD86) 리간드에도 결합하지만 CD28보다 더 높은 친화도를 갖는 CTLA-4는, 세포 자율 (또는 내인성) 및 세포 비-자율 (또는 외인성) 경로 둘 다를 통해 T-세포 기능의 음성 조절자로서 작용한다. CD8 및 CD4 T 이펙터 (T_{eff}) 기능의 내인성 제어는 T-세포 활성화의 결과로서 CTLA-4의 유도성 표면 발현, 및 대항 세포

상의 B7 리간드의 다가 맞물림에 의한 T-세포 증식 및 시토카인 증식의 억제에 의해 매개된다. 문헌 [Peggs et al. (2008) Immunol. Rev. 224:141].

[0006] 항-CTLA-4 항체는, 가교된 경우에, 시험관내 T 세포 기능을 억제한다. 문헌 [Krummel & Allison (1995) J. Exp. Med. 182:459; Walunas et al. (1994) Immunity 1:405]. CTLA-4를 구성적으로 발현하는 조절 T 세포 (T_{reg})는, 비-세포 자율 방식으로 이펙터 T 세포 (T_{eff}) 기능을 제어한다. CTLA-4가 결핍된 T_{reg} 는 손상된 억제 능력을 갖고 (Wing et al. (2008) Science 322:271), B7과의 CTLA-4 상호작용을 차단하는 항체는 T_{reg} 기능을 억제할 수 있다 (Read et al. (2000) J. Exp. Med. 192:295; Quezada et al. (2006) J. Clin. Invest. 116:1935). 보다 최근에, T_{eff} 는 또한 외인성 경로를 통해 T 세포 기능을 제어하는 것으로 제시되었다 (Corse & Allison (2012) J. Immunol. 189:1123; Wang et al. (2012) J. Immunol. 189:1118). T_{reg} 및 T_{eff} 에 의한 T 세포 기능의 외인성 제어는 CTLA-4-양성 세포가 항원-제시 세포 상의 B7 리간드를 제거하여, 그에 의해 그의 공동-자극 잠재력을 제한하는 능력을 통해 일어난다. 문헌 [Qureshi et al. (2011) Science 332: 600; Onishi et al. (2008) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 105:10113]. CTLA-4/B7 상호작용의 항체 차단은 CTLA-4 맞물림에 의해 전달되는 음성 신호를 방해함으로써 T_{eff} 활성화를 촉진하는 것으로 생각되며; T-세포 활성화 및 증식의 이러한 내인성 제어는 T_{eff} 및 T_{reg} 증식 둘 다를 촉진할 수 있다 (Krummel & Allison (1995) J. Exp. Med. 182:459; Quezada et al. (2006) J. Clin. Invest. 116:1935). 동물 모델을 사용한 초기 연구에서, CTLA-4의 항체 차단은 자가면역을 악화시키는 것으로 제시되었다. 문헌 [Perrin et al. (1996) J. Immunol. 157:1333; Hurwitz et al. (1997) J. Neuroimmunol. 73:57]. 종양 면역로의 확장에 의해, 확립된 종양의 퇴행을 유발하는 항-CTLA-4의 능력은 CTLA-4 차단의 치료 잠재력의 극적인 예를 제공하였다. 문헌 [Leach et al. (1996) Science 271:1734].

[0007] CTLA-4-B7 상호작용을 억제하기 위해 인간 CTLA-4에 대한 인간 항체, 이필리무맙 및 트레멜리무맙이 선택되었고 (Keler et al. (2003) J. Immunol. 171:6251; Ribas et al. (2007) Oncologist 12:873), 다중 악성종양에 대한 다양한 임상 시험에서 시험되었다. 문헌 [Hoos et al. (2010) Semin. Oncol. 37:533; Ascierto et al. (2011) J. Transl. Med. 9:196]. 종양 퇴행 및 질량 안정화가 빈번하게 관찰되었고, 이들 항체에 의한 치료는 다양한 기관계에 영향을 미칠 수 있는 염증성 침윤물에 의한 유해 사건을 동반하였다. 2011년에, IgG1 불변 영역을 갖는 이필리무맙이, 진행성 흑색종을 갖는 이전에 치료된 환자의 III상 시험에서의 전체 생존의 개선에 기초하여, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종의 치료를 위해 US 및 EU에서 승인받았다. 문헌 [Hodi et al. (2010) N. Engl. J. Med. 363:711].

[0008] 그러나, 이필리무맙에 의한 치료는 용량 제한 독성, 예컨대 결장염으로 인해 저지되었다. 문헌 [Di Giacomo et al. (2010) Seminars in Oncology 37:499]. 따라서, 독성은 감소되었지만 대등한 항종양 효능을 갖는 개선된 항-CTLA-4 항체, 예컨대 이필리무맙의 변형된 형태에 대한 필요가 존재한다. 이러한 개선된 항-CTLA-4 항체는 현재의 항체보다 더 효과적인 항종양제일 수 있다.

발명의 내용

[0009] VH 도메인을 포함하는 중쇄 및 차폐 모이어티 (MM), 절단가능한 모이어티 (CM), 및 VL 도메인을 포함하는 경쇄를 포함하는 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체가 본원에 제공된다. 이러한 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체는 차폐 모이어티가 종양-특이적 프로테아제에 의한 절단가능한 모이어티의 단백질분해적 절단에 의해 제거되는 종양 미세환경에서 CTLA-4 결합 활성을 갖지만, 종양 외부에서는 CTLA-4에 대해 크게 감소된 결합을 나타낸다. 이러한 방식으로, 본 발명의 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체는 항종양 활성을 보유하는 한편, 종양 외부에서는 항-CTLA-4 활성과 연관된 부작용을 감소시킨다.

[0010] 개선된 항-CTLA-4 항체, 예컨대 개선된 이필리무맙, 특히 활성화되었을 때 세포독성 T-림프구 항원 4 (CTLA-4)에 결합하는 활성화가능한 항체가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체는

[0011] (i) 상보성 결정 영역 (CDR) CDRH1: SYTMH (서열식별번호(SEQ ID NO): 557); CDRH2: FISYDGNKYYADSVKG (서열식별번호: 558); 및 CDRH3: TGWLGPFYD (서열식별번호: 559)를 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하는 중쇄; 및

[0012] (ii) (a) CDRL1: RASQSVGSSYLA (서열식별번호: 560); CDRL2: GAFSRAT (서열식별번호: 561); 및 CDRL3:

QQYGSSPWT (서열식별번호: 562)를 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL);

- [0013] (b) 절단가능한 모이어티 (CM); 및
- [0014] (c) 차폐 모이어티 (MM)
- [0015] 를 포함하는 경쇄를 포함하며,
- [0016] 여기서 경쇄는 N-말단에서 C-말단으로 하기: MM-CM-VL과 같은 구조적 배열을 갖는다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체는
- [0018] (i) CDRH1: SYTMH (서열식별번호: 557); CDRH2: FISYDGNKYYADSVKG (서열식별번호: 558); 및 CDRH3: TGWLGPFDY (서열식별번호: 559)를 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하는 중쇄; 및
- [0019] (ii) N-말단에서 C-말단으로
- [0020] (a) 차폐 모이어티 (MM);
- [0021] (b) 절단가능한 모이어티 (CM); 및
- [0022] (c) CDRL1: RASQVGSSTLA (서열식별번호: 560); CDRL2: GAFSRAT (서열식별번호: 561); 및 CDRL3: QQYGSSPWT (서열식별번호: 562)를 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)
- [0023] 을 포함하는 경쇄
- [0024] 를 포함한다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 중쇄, 및 경쇄가 경쇄의 N-말단에서 C-말단으로 MM-CM-VL의 구조적 배열을 갖는 경쇄를 포함한다. 본원에 사용된, VL 도메인에 연결된 N-말단 단편은 프로도메인으로 지칭되고, MM 및 CM을 포함한다.
- [0026] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 완전 항체, 즉, 2개의 성숙 전장 중쇄 및 2개의 성숙 전장 경쇄를 포함하는 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 Fab 단편, F(ab')₂ 단편, scFv, 또는 scAb 를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 모노클로날 항체를 포함한다.
- [0027] 일부 실시양태에서, CM은 프로테아제에 대한 기질로서 기능한다. 일부 실시양태에서, CM은 표 3에 제공된 CM의 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, CM은 2001 (서열식별번호: 297), 2003 (서열식별번호: 298), 2005 (서열식별번호: 299), 2006 (서열식별번호: 300), 2007 (서열식별번호: 301), 2008 (서열식별번호: 302), 2009 (서열식별번호: 303), 2011 (서열식별번호: 304), 2012 (서열식별번호: 305), 3001 (서열식별번호: 306), 3006 (서열식별번호: 307), 3007 (서열식별번호: 308), 3008 (서열식별번호: 309), 3009 (서열식별번호: 310), 3011 (서열식별번호: 311), 및 3012 (서열식별번호: 312)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, CM은 2001 (서열식별번호: 297)이다. 일부 실시양태에서, CM은 2011 (서열식별번호: 304)이다. 일부 실시양태에서, CM은 2012 (서열식별번호: 305)이다.
- [0028] 일부 실시양태에서, MM은 표 4-6에 제공된 MM으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, MM은 YV01 (서열식별번호: 1), YV02 (서열식별번호: 2), YV03, (서열식별번호: 3), YV04 (서열식별번호: 4), YV09, (서열식별번호: 9), YV23 (서열식별번호: 23), YV24 (서열식별번호: 24), YV35 (서열식별번호: 35), YV39 (서열식별번호: 39), YV51 (서열식별번호: 51), YV61 (서열식별번호: 60), YV62 (SEQ IDNO: 61), YV63 (서열식별번호: 62), YV64 (서열식별번호: 63), YV65 (서열식별번호: 64), 및 YV66 (서열식별번호: 65)으로 이루어진 군으로부터 선택되고; CM은 2001, 2006, 2007, 2008, 2009, 2011, 및 2012로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, MM은 YV39이고, CM은 2011이다. 일부 실시양태에서, MM은 YV39이고, CM은 2012이다. 일부 실시양태에서, MM은 YV39이고, CM은 2001이다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 서열식별번호: 353의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 356 내지 529로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 서열식별번호: 356 내지 529의 프로도메인 및 VL에 상응하는 프로도메인 및 VL을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 서열식별번호: 564, 565, 또는 563의 프로도메인 및 VL을 갖는 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 서열식별번호: 564의 프로도메인 및 VL을 갖는 경쇄를 포함한다.

- [0030] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 서열식별번호: 345와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 서열식별번호: 564, 565, 및 563으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산을 포함한다.
- [0031] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 중쇄 서열 서열식별번호: 353 및 경쇄 서열 서열식별번호: 449, 473, 또는 383의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 중쇄 서열 서열식별번호: 349 및 경쇄 서열 서열식별번호: 448, 472, 또는 382의 조합을 포함한다.
- [0032] 활성화되었을 때 인간 CTLA-4에 특이적으로 결합하며 활성화된 활성화가능한 항-CTLA-4 항체로 지칭되는, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 활성화된 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙과 동일한 결합 친화도로 CTLA-4에 결합한다. 또한, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체가 중쇄, 및 이필리무맙 경쇄에 연결된 MM 및 CM을 포함하는 프로도메인을 포함하는 경쇄를 포함하여, 프로도메인이 CTLA-4에 결합하는 이필리무맙의 능력을 감소시키기 때문에 이필리무맙만큼 효과적으로 CTLA-4에 결합하지 않는, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체가 본원에 제공된다.
- [0033] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 유동 세포측정법에 의한 측정 시, 1 $\mu\text{g/mL}$ 이상의 EC_{50} 으로 인간 CTLA-4에 결합한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 5 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 10 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 20 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 또는 40 $\mu\text{g/mL}$ 이상의 EC_{50} 으로 CTLA-4에 결합한다.
- [0034] 일부 실시양태에서, MM은 40개 이하의 아미노산 길이의 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, MM은 항체의 임의의 천연 결합 파트너와 50% 이하로 동일한 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, MM은 CTLA-4에 대해 25% 초과 아미노산 서열 동일성을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 CTLA-4에 대해 10% 초과 아미노산 서열 동일성을 포함하지 않는다.
- [0035] 개시내용의 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 절단가능한 모이어티가 프로테아제에 의해 절단된 경우에 활성화된다. 일부 실시양태에서, 프로테아제는 CTLA-4를 발현하는 T 세포에 근접한 종양에 의해 생산된다. 일부 실시양태에서, 프로테아제는 CTLA-4를 발현하는 T 세포와 공동-국재화된 종양에 의해 생산된다. 일부 실시양태에서, 프로테아제는 하기 제공된 표 1에 제공된 프로테아제 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 프로테아제는 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP), 트롬빈, 호중구 엘라스타제, 시스테인 프로테아제, 레구마인, 및 세린 프로테아제, 예컨대 매트립타제 또는 우로키나제 (uPA)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 프로테아제는 MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP11, MMP13, MMP14, MMP17, 레구마인, 매트립타제, 및 uPA, 또는 이러한 프로테아제 중 1종 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, CM은 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP) 및 세린 프로테아제에 의해 절단된다. 일부 실시양태에서, CM은 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP), 세린 프로테아제 및 레구마인에 의해 절단된다.

[0036] 표 1: 예시적인 프로테아제 및/또는 효소

ADAMS, ADAMTS, 예를 들어 ADAM8 ADAM9 ADAM10 ADAM12 ADAM15 ADAM17/TACE	시스테인 프로테이나제, 예를 들어, 크루지파인 레구마인 오투바인-2	세린 프로테아제, 예를 들어, 활성화 단백질 C 카텝신 A 카텝신 G 키마제 응고 인자 프로테아제 (예를 들어, FVIIa, FIXa, FXa, FXIa, FXIIa)
ADAMDEC1 ADAMTS1 ADAMTS4 ADAMTS5	KLK, 예를 들어, KLK4 KLK5 KLK6 KLK7 KLK8 KLK10 KLK11	엘라스타제 그랜자임 B 구아니디노벤조아타제 HtrA1 인간 호중구 엘라스타제
아스파르테이트 프로테아제, 예를 들어, BACE 레닌	KLK13 KLK14	락토펜린
아스파르트산 카텝신, 예를 들어, 카텝신 D 카텝신 E	메탈로 프로테이나제, 예를 들어, 메프린 네프릴리신 PSMA BMP-1	마랍신 NS3/4A PACE4 플라스민 PSA tPA 트롬빈 트립타제 uPA
카스파제, 예를 들어, 카스파제 1 카스파제 2 카스파제 3 카스파제 4 카스파제 5 카스파제 6 카스파제 7 카스파제 8 카스파제 9 카스파제 10 카스파제 14	MMP, 예를 들어, MMP1 MMP2 MMP3 MMP7 MMP8 MMP9 MMP10 MMP11 MMP12 MMP13	Type II 막횡단 세린 프로테아제 (TTSP), 예를 들어, DESC1 DPP-4 FAP 헵신 매트립타제-2 MT-SP1/매트립타제 TMPRSS2
시스테인 카텝신, 예를 들어, 카텝신 B 카텝신 C 카텝신 K 카텝신 L 카텝신 S 카텝신 V/L2 카텝신 X/Z/P	MMP14 MMP15 MMP16 MMP17 MMP19 MMP20 MMP23 MMP24 MMP26 MMP27	TMPRSS3 TMPRSS4

[0037]

[0038]

[0039]

1개 이상의 링커 펩티드를 추가로 포함하는 활성화가능한 항-CTLA-4 항체가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 링커 펩티드는 MM과 CM 사이에 존재한다. 일부 실시양태에서, 링커 펩티드는 CM과 VL 사이에 존재한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 제1 링커 펩티드 (LP1) 및 제2 링커 펩티드 (LP2)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 중쇄, 및 경쇄가 경쇄의 N-말단에서 C-말단으로 MM-LP1-CM-LP2-VL의 구조적 배열을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2는 서로 동일하지 않다. 일부 실시양태에서,

LP1 및 LP2는 서로 동일하다. 일부 실시양태에서, 프로도메인은 MM-LP1-CM-LP2를 포함한다.

- [0040] 일부 실시양태에서, LP1 및/또는 LP2는 글리신-세린 중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1 및/또는 LP2는 (GS)_n (서열식별번호: 532), (GGG)_n (서열식별번호: 533), (GGGG)_n (서열식별번호: 534), 및 (GGGS)_n (서열식별번호: 535)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 n은 적어도 1의 정수이다. 일부 실시양태에서, LP1은 아미노산 서열 GGGSSGGG (서열식별번호: 542)를 포함한다. 일부 실시양태에서, LP2는 아미노산 서열 GGGS (서열식별번호: 543)를 포함한다.
- [0041] 또한 스페이서를 포함하는 활성화가능한 항-CTLA-4 항체가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 스페이서는 MM에 직접 연결되고, N-말단에서 C-말단으로 하기: 스페이서-MM-CM-VL과 같은 구조적 배열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 스페이서는 QGQSGQG (서열식별번호: 544), QSGQG (서열식별번호: 545), QGQSGS (서열식별번호: 546), QGQSGQ (서열식별번호: 547), QSGQG (서열식별번호: 548), GQSGS (서열식별번호: 549), QGQSG (서열식별번호: 550), SGQG (서열식별번호: 551), QSGS (서열식별번호: 552), QGQS (서열식별번호: 553), GQG, SGS, QGQ, QG, GS, G, S, 및 Q로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 스페이서 및 MM은 아미노산 서열 QGQSGSCRTQLYGYNLCPY (서열식별번호: 556)를 포함한다.
- [0042] 또한, 독성제, 예컨대 돌라스타틴, 아우리스타틴, 아우리스타틴 E, 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE), 메이탄시노이드, 두오카르마이신, 칼리케아미신, 피롤로벤조디아제핀 또는 그의 유도체를 포함하는 활성화가능한 항체가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 독성제는 링커를 통해 활성화가능한 항체에 접합된다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단가능한 링커이다. 일부 실시양태에서, 링커는 비-절단가능한 링커이다.
- [0043] 검출가능한 모이어티를 포함하는 활성화가능한 항-CTLA-4 항체가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 모이어티는 진단제이다.
- [0044] 본원에 기재된 활성화가능한 항-CTLA-4 항체를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 추가의 치료제를 포함한다.
- [0045] 또한, 본원에 기재된 활성화가능한 항-CTLA-4 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 코딩하는 단리된 핵산 분자, 단리된 핵산 분자 중 1개 이상을 포함하는 벡터, 및 벡터 또는 벡터들을 포함하는 세포를 활성화가능한 항체의 발현을 유도하는 조건 하에 배양함으로써 활성화가능한 항체를 생산하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0046] (a) 본원에 기재된 활성화가능한 항체를 코딩하는 핵산 구축물을 포함하는 세포를 활성화가능한 항체의 발현을 유도하는 조건 하에 배양하는 단계, 및 (b) 활성화가능한 항체를 회수하는 단계를 포함하는, 활성화가능한 항체를 제조하는 방법에 본원에 제공된다.
- [0047] CTLA-4 활성의 감소를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 활성화가능한 항체 또는 본원에 기재된 활성화가능한 항-CTLA-4 항체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, CTLA-4 활성을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.
- [0048] 천연 리간드가 CTLA-4에 결합하는 것의 차단을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 활성화가능한 항체 또는 본원에 기재된 활성화가능한 항-CTLA-4 항체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 천연 리간드가 CTLA-4에 결합하는 것을 차단하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0049] CTLA-4-관련 장애의 치료, 그의 증상의 완화, 또는 그의 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 활성화가능한 항체 또는 본원에 기재된 활성화가능한 항-CTLA-4 항체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, CTLA-4-관련 장애를 치료하거나, 그의 증상을 완화시키거나, 또는 그의 진행을 지연시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, CTLA-4 관련 장애는 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 흑색종, 예컨대 절제불가능한 또는 전이성 흑색종, 유방암, 결장직장암, 위암, 교모세포종, 두경부암, 폐암, 난소암, 자궁내막암, 췌장암, 전립선암, 신암, 육종 또는 피부암이다. 일부 실시양태에서, CTLA-4 관련 장애는 이 필리무맙으로 치료가능한 것으로 공지되어 있는 장애이다.
- [0050] 본 발명의 측면 또는 실시양태가 마쿠쉬 군 또는 다른 대안적 군의 관점에서 기재되는 경우, 본 발명은 전체로서 열거된 전체 군, 뿐만 아니라 상기 군의 개별적인 각각의 구성원, 및 주요 군의 모든 가능한 하위군, 및 또한 한 군 구성원 중 하나 이상이 부재하는 주요 군을 포괄한다. 본 발명은 또한 청구된 발명에서 임의의 군 구성원 중 1개 이상의 명확한 배제를 고려한다.

도면의 간단한 설명

[0051]

도 1A 내지 1C는 (i) 비관련 마우스 IgG2a 항체 (도 1A), (ii) 마우스 항-CTLA-4 (9D9) IgG2a 항체 (도 2B), 또는 (iii) 활성화가능한 9D9 항체 (도 1C)로 처리된 마우스 (n = 10)에서의 종양 이식 후 일수의 함수로서 종양 부피를 보여준다. 모든 항체 및 활성화가능한 항체를 25 µg/마우스로 투여하였다. 활성화가능한 9D9 항체는 차폐 모이어티로서 MY11 (서열식별번호: 294) 및 절단가능한 모이어티로서 2001 (서열식별번호: 297)을 포함한다. "TF"는 각각의 실험의 말미의 무종양 마우스의 수를 나타낸다. 비관련 마우스 IgG2a 항체 및 마우스 항-CTLA-4 (9D9) IgG2a 항체를 대조군으로서 사용하였다.

도 2A 내지 2C는 상이한 활성화가능한 마우스 항-CTLA-4 (9D9) IgG2a 항체로 처리된 마우스의 종양에서의 조절 T 세포의 빈도 (도 2A) 및 비장에서의 조절 T 세포의 증식 및 활성화 (도 2B 및 2C)를 보여준다. 상이한 활성화가능한 9D9 항체는 (i) 차폐 모이어티로서 MY03 (서열식별번호: 293) 또는 MY11 (서열식별번호: 294) 및 (2) 절단가능한 모이어티로서 0003 (서열식별번호: 320), 1004 (서열식별번호: 323), 또는 2001 (서열식별번호: 297)을 포함한다. 비관련 마우스 IgG2a 항체 ("DT 1D12 mg2a") 및 마우스 항-CTLA-4 (9D9) IgG2a 항체 ("9D9 mg2a")를 대조군으로서 사용하였다. 도 2A에서, 조절 T 세포의 빈도가 종양에서 Foxp3+인 총 CD4+ T 세포의 백분율로서 제시된다. 도 2B 및 2C는 비장에서의 증식 (Ki-67+) 및 활성화된 (ICOS+) 조절 T 세포의 빈도를, Foxp3+ T 세포의 백분율로서 각각 보여준다.

도 3A 내지 3E는 ELISA 결합 검정에 의해 시험관내 측정된 바와 같은, 상이한 항-CTLA-4 활성화가능한 항체 (인간 IgG1 이소형)가 인간 CTLA-4에 결합하는 능력을 보여준다. 이필리무맙 ("YV1")을 모든 실험에서 대조군으로서 사용하였다. 도 3A에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV04 (서열식별번호: 4), YV06 (서열식별번호: 6), YV09 (서열식별번호: 9), 또는 YV23 (서열식별번호: 23)을 포함한다. 도 3B에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV27 (서열식별번호: 27), YV29 (서열식별번호: 29), YV32 (서열식별번호: 32), 또는 YV33 (서열식별번호: 33)을 포함한다. 도 3C에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV35 (서열식별번호: 35) 또는 YV41 (서열식별번호: 41)을 포함한다. 도 3D에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV24 (서열식별번호: 24), YV39 (서열식별번호: 39), YV51 (서열식별번호: 51), YV52 (서열식별번호: 52), 또는 YV53 (서열식별번호: 53)을 포함한다. 도 3E에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV54 (서열식별번호: 54), YV55 (서열식별번호: 55), YV56 (서열식별번호: 56), YV57 (서열식별번호: 57), 또는 YV58 (서열식별번호: 58)을 포함한다. 도 3A 내지 3E에서, 모든 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 절단가능한 모이어티로서 2001 (서열식별번호: 297)을 포함한다.

도 4A 내지 4D는 ELISA 결합 검정에 의해 시험관내 측정된 바와 같은, 추가의 항-CTLA-4 활성화가능한 항체 (인간 IgG1 이소형)가 인간 CTLA-4에 결합하는 능력을 보여준다. 이필리무맙 ("YV1")을 모든 실험에서 대조군으로서 사용하였다. 도 4A에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV04, YV06, YV09, YV23, YV27, 또는 YV29를 포함한다. 도 4B에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV32, YV33, YV35, 또는 YV41을 포함한다. 도 4C에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV24, YV39, YV51, YV52, 또는 YV53을 포함한다. 도 4D에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV54, YV55, YV56, YV57, 또는 YV58을 포함한다. 도 4A 내지 4D에서, 모든 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 절단가능한 모이어티로서 3001을 포함한다.

도 5A 내지 5F는 ELISA 결합 검정에 의해 시험관내 측정된 바와 같은, 여러 항-CTLA-4 활성화가능한 항체 (마우스 IgG2a 이소형)가 인간 CTLA-4에 결합하는 능력을 보여준다. 이필리무맙 ("YV1")을 대조군으로서 사용하였다. 도 5A에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV04 및 절단가능한 모이어티로서 2001 (서열식별번호: 297), 2006 (서열식별번호: 300), 2007 (서열식별번호: 301), 2008 (서열식별번호: 302), 또는 2009 (서열식별번호: 303)를 포함한다. 도 5B에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV04 또는 YV23, 및 절단가능한 모이어티로서 2001, 2006, 2007, 2008, 또는 2009를 포함한다. 도 5C에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2001, 2006, 2008, 또는 2009를 포함한다. 도 5D에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV61 (서열식별번호: 60), YV62 (서열식별번호: 61), YV63 (서열식별번호: 62), YV64 (서열식별번호: 63), 또는 YV39 (서열식별번호: 39) 및 절단가능한 모이어티로서 2001 또는 2012를 포함한다. 도 5E에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV65 (서열식별번호: 64), YV66 (서열식별번호: 65), YV01 (서열식별번호: 1), YV02 (서열식별번호: 2), 또는 YV39 (서열식별번호: 39) 및 절단가능한 모이어티로서 2001 또는 2012를 포함한다. 도 5F에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV39 또는 YV03 (서열식별번호: 3) 및 절단가능한 모이어티로서 2001 또는 2012를 포함한다.

도 6A 및 6B는 ELISA 결합 검정에 의해 시험관내 측정된 바와 같은, 마우스 IgG2a 이소형 (도 6A) 또는 인간

IgG1 이소형 (도 6B)을 갖는 항-CTLA-4 활성화가능한 항체가 인간 CTLA-4에 결합하는 능력을 비교한다. 이필리무맙 ("YV1")을 대조군으로서 사용하였다. 도 6A 및 6B 둘 다에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2001, 2008, 2011, 또는 2012를 포함한다. 개시내용의 변형된 항체 (YV39-NSUB)에서, 절단가능한 모이어티는 아미노산 서열 GSGSGSGSGSGGS (서열식별번호: 570)를 포함하는 프로테아제 저항성 링커 ("NSUB")로 대체되었다.

도 7A 내지 7D는 유동 세포측정법을 통해 측정된 바와 같은, 상이한 항-CTLA-4 활성화가능한 항체가 인간 CTLA-4를 과다발현하는 58개의 $\alpha\beta$ 세포에 결합하는 능력을 보여준다. 결합은 첨가된 항-CTLA-4 항체의 농도의 함수로서 임의적 형광 단위 (평균 형광 강도, MFI, 또는 기하 평균 형광 강도, gMFI)로 나타내어진다. 도 7A에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV04, YV23, YV24, 또는 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2001을 포함한다. 도 7B에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV61, YV62, YV64, 또는 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2001 또는 2011을 포함한다. 도 7C에서, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV39 및 절단가능한 모이어티의 경우 2011 ("Ipi YV39 2011")을 포함하거나, 또는 Ipi YV39 2011의 3종의 변이체: (i) 단일-클리핑된 것 ("Ipi YV39 MMP 단일클리핑"), (ii) MMP에 의해 완전히 클리핑된 것 ("Ipi YV39 MMP"), 또는 (iii) uPA에 의해 완전히 클리핑된 것 ("Ipi YV39 2011 uPA")을 포함한다. 도 7D는 도 7C에 제시된 상이한 활성화가능한 항체에 대한 EC50 값을 제공한다. 이필리무맙을 도 7A 내지 7D에 대해 대조군으로서 사용하였다.

도 8은 SEB (스타필로코쿠스 장독소 B) 감염에 의해 시험관내 측정된 바와 같은, 차폐 모이어티로서 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2011을 포함하는 항-CTLA-4 활성화가능한 항체 ("Ipi YV39 2011") (사각형)의 상이한 농도에서의 활성을 보여준다. 항체 활성은 SEB 자극 후 인간 PBMC에 의한 IL-2 생산을 통해 제시된다. 비관련 인간 IgG1 이소형 (삼각형), 이필리무맙 (원형), 및 SEB 단독 자극 (x-마크)을 대조군으로서 사용하였다.

도 9A 내지 9F는 10 mg/kg으로 1회 투여된 상이한 항-인간 CTLA-4 활성화가능한 항체 (마우스 IgG2a 이소형)로 처리된 인간 CTLA-4 녹-인 마우스 (n = 10)에서의 중앙 부피를 중앙 이식 후 일수의 함수로서 보여준다. 비관련 마우스 IgG2a 항체 (도 9A) 및 마우스 IgG2a 이소형을 갖는 이필리무맙 (도 9B)을 대조군으로서 사용하였다. 도 9C 내지 9F에서, 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 각각 YV04, YV23, YV24, 및 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2001을 포함한다.

도 10A 내지 10F는 상이한 항-인간 CTLA-4 활성화가능한 항체 (인간 IgG1 이소형)로 처리된 인간 CTLA-4 녹-인 마우스 (n = 10)에서의 중앙 부피를 중앙 이식 후 일수의 함수로서 보여준다. 항체는 이식-후 제7일에 200 μ g/마우스로 1회 투여하였다. 비관련 인간 IgG1 항체 (도 10A) 및 인간 IgG1 이소형을 갖는 이필리무맙 (도 10B)을 대조군으로서 사용하였다. 도 10C 내지 10F에서, 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2001, 2012, 2011, 또는 2008을 포함한다. 절단가능한 모이어티 2012, 2011, 및 2008은 2001에서의 탈아미드화 부위를 극복하기 위해 변형되었다.

도 11A 내지 11G는 차폐 모이어티로서 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2011을 포함하는 항-CTLA 활성화가능한 항체 ("Ipi YV39 2011")의 상이한 용량으로 처리된 인간 CTLA-4 녹-인 마우스 (n = 16)에서의 중앙 부피를 중앙 이식 후 일수의 함수로서 보여준다 (도 11E 내지 11G). 항체를 중앙 이식 후 제7일에 10 mg/kg (도 11E), 3 mg/kg (도 11F), 또는 1 mg/kg (도 11G)으로 1회 투여하였다. 대조군 동물은 이필리무맙 (각각 10 mg/kg, 3 mg/kg, 또는 1 mg/kg; 도 11B 내지 11D) 또는 비관련 인간 IgG1 항체 (도 11A)로 처리하였다.

도 12A 내지 12D는 마우스 IgG2a 이소형을 갖는 상이한 항-인간 CTLA-4 활성화가능한 항체로 처리된 인간 CTLA-4 녹-인 마우스 (n = 10)의 중앙 (도 12A 및 12B) 또는 비장 (도 12C 및 12D)에서의 조절 T 세포의 빈도를 보여준다. 모든 항체를 10 mg/kg으로 1회 투여하였다. 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV04, YV23, YV24, 또는 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2001을 포함한다. 도 12C 및 12D의 가로좌표의 라벨은 또한 도 12A 및 12B에도 각각 적용된다. 비관련 인간 IgG1 항체 및 마우스 IgG2a 이소형을 갖는 이필리무맙을 대조군으로서 사용하였다. 도 12A 및 12C에서, 조절 T 세포의 빈도는 Foxp3+인 총 CD4+ T 세포의 백분율로서 제시된다. 도 12B 및 12D에서, 조절 T 세포의 빈도는 Foxp3+인 총 CD45+ T 세포의 백분율로서 제시된다. 도 12E 및 12F는 비장에서 조절 T 세포의 백분율로서 제시된 활성화된 (ICOS+) 세포 및 증식 (Ki-67+) 세포의 빈도를 보여준다.

도 13A 내지 13C는 항-CTLA-4 활성화가능한 항체로 처리된 인간 CTLA-4 녹-인 마우스의 중앙 (도 13A 및 13B) 또는 비장 (도 13C)에서의 조절 T 세포의 빈도를 보여준다. 사용된 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV39를 포함하고, 마우스 IgG2a 이소형 또는 인간 IgG1 이소형이었다. 비관련 인간 IgG1 항체 및 인간 IgG1 이

소형을 갖는 이필리무맘을 대조군으로서 사용하였다. 도 13A 및 13C에서, 조절 T 세포의 빈도는 Foxp3+인 총 CD4+ T 세포의 백분율로서 제시된다. 도 13B에서, 조절 T 세포의 빈도는 Foxp3+인 총 CD45+ T 세포의 백분율로서 제시된다. 도 13D 및 13E는 비장에서의 조절 T 세포의 백분율로서 증식 (Ki-67+) 및 활성화된 (ICOS+) 세포의 빈도를 보여준다.

도 14A 내지 도 14C는 상이한 항-CTLA-4 활성화가능한 항체로 처리된 마우스의 종양에서의 조절 T 세포 (도 14A 및 14B) 또는 CD4+ 이펙터 T 세포 (도 14C)의 빈도를 보여준다. 도 14D 및 14E는 비장에서의 조절 T 세포를 보여준다. 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2012, 2011, 2008, 또는 2001을 포함한다. 비관련 인간 IgG1 항체 및 인간 IgG1 이소형을 갖는 이필리무맘을 대조군으로서 사용하였다. 도 14A 및 14D에서, 조절 T 세포의 빈도는 Foxp3+인 총 CD4+ T 세포의 백분율로서 제시된다. 도 14B 및 14E에서, 조절 T 세포의 빈도는 Foxp3+인 총 CD45+ T 세포의 백분율로서 제시된다. 도 14C는 종양에서의 총 CD45+ T 세포의 백분율로서 CD4+ 이펙터 T 세포의 빈도를 보여준다. 도 14F 및 14G는 비장에서의 증식 (Ki-67+) 및 활성화된 (ICOS+) 조절 T 세포의 백분율을 보여준다.

도 15는 상이한 용량의 이필리무맘, 또는 차폐 모이어티로서 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2011을 포함하는 항-CTLA-4 활성화가능한 항체 ("Ipi YV39 2011")로 처리된 인간 CTLA-4 녹-인 마우스 (n = 8)의 종양에서의 조절 T 세포의 빈도를 보여준다. 항체를 종양 이식 후 제7일에 10 mg/kg, 3 mg/kg, 또는 1 mg/kg으로 1회 투여하였다. 비관련 인간 IgG1 항체를 대조군으로서 사용하였다.

도 16A 및 16B는 상이한 용량의 이필리무맘, 또는 차폐 모이어티로서 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2011을 포함하는 항-CTLA-4 활성화가능한 항체 ("Ipi YV39 2011")로 처리된 인간 CTLA-4 녹-인 마우스 (n = 8)의 비장에서의 활성화된 (ICOS+) 및 증식 (Ki-67+) 조절 T 세포의 백분율을 보여준다. 항체를 종양 이식 후 제7일에 10 mg/kg, 3 mg/kg, 또는 1 mg/kg으로 1회 투여하였다. 비관련 인간 IgG1 항체를 대조군으로서 사용하였다.

도 17A 내지 17D는 상이한 용량의 이필리무맘 ("Ipi") (도 17B), 이필리무맘의 비푸코실화 버전 ("Ipi NF") (도 17C), 또는 차폐 모이어티로서 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2011을 포함하는 항-CTLA-4 활성화가능한 항체의 비푸코실화 버전 ("Ipi YV39 2011 NF") (도 17D)으로 처리된 인간 CTLA-4 녹-인 마우스 (n = 10)에서의 종양 이식 후 일수의 함수로서 종양 부피를 보여준다. 항체를 10 mg/kg, 3 mg/kg, 또는 1 mg/kg으로 1회 투여하였다 (도 17B 내지 17D에서 각각 좌측 패널, 중간 패널, 및 우측 패널). 대조군 동물에게는 비관련 인간 IgG1 항체를 제공하였다 (도 17A).

도 18은 이필리무맘의 비푸코실화 버전 ("Ipi NF"), 또는 차폐 모이어티로서 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2011을 포함하는 항-CTLA-4 활성화가능한 항체의 비푸코실화 버전 ("NF Ipi YV39 2011")으로 처리된 인간 CTLA-4 녹-인 마우스 (n = 5)의 종양에서의 조절 T 세포의 빈도를 보여준다. 항체를 종양 이식 후 제7일에 200 µg/마우스로 1회 투여하였다. 비관련 인간 IgG1 항체를 대조군으로서 사용하였다.

도 19는 이필리무맘 ("Ipi") 및 이필리무맘의 비푸코실화 버전 ("Ipi NF") 둘 다의 다양한 인간, 시노, 및 마우스 Fc 수용체에 대한 결합 친화도 (Kd)를 보여준다.

도 20은 항-CTLA-4 활성화가능한 항체에 의한 처리 후 시노물구스 원숭이의 혈액 중 Ki67+ CD4+ T 세포의 종양 백분율을 보여준다. 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2001을 포함한다. 비히클 및 이필리무맘을 대조군으로서 사용하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0052] 본 기재내용이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어가 먼저 정의된다. 추가의 정의는 상세한 설명 전반에 걸쳐 제시된다.
- [0053] 단수 개체의 용어가 1개 이상의 그러한 개체를 지칭한다는 것에 주목하여야 하며; 예를 들어, "뉴클레오티드 서열"은 1개 이상의 뉴클레오티드 서열을 나타내는 것으로 이해된다. 이에 따라, 단수 용어, "1개 이상" 및 "적어도 1개"는 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다.
- [0054] 추가로, 본원에 사용된 "및/또는"은 2개의 명시된 특색 또는 성분 각각을 다른 것과 함께 또는 따로 구체적으로 개시하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에서 사용된 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A" (단독), 및 "B" (단독)를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 어구에서 사용된 용어 "및/또는"은 하기 측면: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독) 각각을 포괄하는 것으로 의도된다.

- [0055] 측면이 언어 "포함하는"을 사용하여 본원에 기재된 경우에, 달리 "로 이루어진" 및/또는 "로 본질적으로 이루어진"과 관련하여 기재된 유사한 측면이 또한 제공되는 것으로 이해된다.
- [0056] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 관련된 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌 [the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press]은 통상의 기술자에게 본 개시내용에 사용된 많은 용어에 대한 일반 사전을 제공한다.
- [0057] 단위, 접두어, 및 기호는 시스템 인터내셔널 드 유니테스 (SI) 허용 형태로 나타내어진다. 수치 범위는 범위를 정의하는 수를 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 뉴클레오티드 서열은 좌측에서 우측으로 5'에서 3' 배향으로 표기된다. 아미노산 서열은 좌측에서 우측으로 아미노에서 카르복시 배향으로 표기된다. 본원에 제공된 표제는 본 개시내용의 다양한 측면을 제한하는 것이 아니며, 이는 본 명세서를 전체로서 참조할 수 있다. 따라서, 바로 하기에 정의되는 용어는 본 명세서를 그 전문을 참조하여 보다 충분히 정의된다.
- [0058] 본원에 사용된 용어 "세포독성 T-림프구 항원 4" 또는 "CTLA-4"는 활성화된 T 세포에 의해 발현되고 억제 신호를 T 세포로 전달하는, 이뮤노글로불린 슈퍼패밀리의 구성원인 수용체를 지칭한다. CTLA-4는 T-세포 공동-자극 단백질, CD28과 상동성이고, 둘 다의 분자는 항원-제시 세포 상의, 또한 각각 B7-1 및 B7-2로도 불리는 CD80 및 CD86에 결합한다. CTLA4는 또한 조절 T 세포에서 발견되고, 그의 억제 기능에 기여한다. CTLA-4는 또한 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4, CD152, 인슐린-의존성 당뇨병 12 (IDDM12), 복강 질환 3 (CELIAC3), GRD4, 및 GSE로도 지칭된다. 용어 "CTLA-4"는 세포에 의해 자연 발현되는 CTLA-4의 임의의 변이체 또는 이소형을 포함한다.
- [0059] 본원에 사용된 용어 "T 세포"는 다양한 세포-매개 면역 반응에 참여하는 흉선-유래 림프구로서 정의된다. 본원에 사용된 용어 "조절 T 세포"는 억제 특성을 갖는 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ T 세포를 지칭한다. "Treg"는 본원에 사용된 조절 T 세포에 대한 약어이다.
- [0060] 본원에 사용된 용어 "헬퍼 T 세포"는 CD4⁺ T 세포를 지칭하고; 헬퍼 T 세포는 MHC 부류 II 분자에 결합된 항원을 인식한다. 적어도 2가지 유형의 헬퍼 T 세포, Th1 및 Th2가 존재하며, 이는 상이한 시토카인을 생산한다. 헬퍼 T 세포는 활성화되면 CD25⁺가 되지만, 단지 일시적으로는 FoxP3⁺가 된다.
- [0061] 본원에 사용된 용어 "세포독성 T 세포"는 CD8⁺ T 세포를 지칭하고; 세포독성 T 세포는 MHC 부류 I 분자에 결합된 항원을 인식한다.
- [0062] 용어 "항체"는 이뮤노글로불린 분자 및 이뮤노글로불린 (Ig) 분자, 즉 항원에 특이적으로 결합하는 (그와 면역 반응하는) 항원 결합 부위를 함유하는 분자의 면역학적 활성 부분을 지칭한다. "특이적으로 결합하다" 또는 "와 면역반응하다" 또는 "면역특이적으로 결합하다"는 항체가 목적하는 항원의 1개 이상의 항원 결정기와 반응하고 다른 폴리펩티드와는 반응하지 않거나 또는 훨씬 더 낮은 친화도 (Kd >10⁻⁶)로 결합한다는 것을 의미한다. 항체는 폴리클로날, 모노클로날, 키메라, 도메인 항체, 단일 체, Fab 및 F(ab')₂ 단편, scFv, 및 Fab 발현 라이브러리를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0063] 기본적인 항체 구조 단위는 사량체를 포함하는 것으로 공지되어 있다. 각각의 사량체는 2개의 동일한 폴리펩티드 체 쌍으로 구성되고, 각각의 쌍은 1개의 "경쇄" (약 25 kDa) 및 1개의 "중쇄" (약 50-70 kDa)를 갖는다. 각각의 체의 아미노-말단 부분은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100 내지 110개 또는 그 초과 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 각각의 체의 카르복시-말단 부분은 주로 이펙터 기능을 담당하는 불변 영역을 정의한다. 일반적으로, 인간으로부터 수득되는 항체 분자는 부류 IgG, IgM, IgA, IgE 및 IgD 중 임의의 것과 관련되고, 이들은 분자에 존재하는 중쇄의 속성으로 인해 서로 상이하다. 특정 부류는 또한 IgG1, IgG2 등과 같은 하위부류를 갖는다. 또한, 인간에서, 경쇄는 카파 체 또는 람다 체일 수 있다.
- [0064] 본원에 사용된 용어 "활성화가능한 항체"는 또한 차폐 모이어티 (MM) 및 절단가능한 모이어티 (CM)를 포함하는 항체를 지칭하며, 여기서 MM은 프로테아제에 의해 절단가능한 CM을 통해 항체의 VL에 연결된다. 본원에 사용된 "프로도메인"은 항-인간 CTLA-4 활성화가능한 항체의 VL 도메인에 연결된 N-말단 단편을 포함하고, 따라서 MM 및 CM을 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 경쇄는 N-말단에서 C-말단으로 하기: MM-CM-VL의

구조적 배열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 프로도메인은 항-인간 CTLA-4 항체의 VH 도메인에 연결된다. 활성화 가능한 항체는 모든 암은 아니지만 대부분의 암에 존재하는 상향조절된 단백질분해 활성화에 의해 절단되도록 설계된다. 이러한 단백질분해적 절단 또는 활성화는 프로도메인을 제거하고, 활성화 항체 즉 활성화된 활성화 가능한 항체를 방출한다. 정상 조직에서의 활성화 가능한 항체의 프로테아제 활성화는 정상 조직에서의 단백질분해 활성화의 엄격한 제어로 인해 유의하게 감소된다. 이에 따라 활성화 가능한 항체는 순환 및 정상 조직에서 대부분 불활성으로 남아 있다.

[0065] 활성화 가능한 항체는, 그의 프로도메인이 항원 결합 도메인을 차폐하여 항원 결합 도메인이 그의 표적에 결합하는 능력을 억제한다는 점에서, 활성화된 활성화 가능한 항체보다 표적에의 결합에 대해 더 낮은 친화도를 갖고, 여기서 MM은 CM의 단백질분해적 절단에 의해 제거되어 활성화 항체를 방출한다. 이러한 방출된 항체는 그의 표적에의 결합에 대해 보다 높은 친화도를 나타낸다. 일부 실시양태에서, MM은 이필리무맙의 항원 결합 도메인과 특이적으로 상호작용하여 항체가 그의 표적에 결합하는 능력을 감소시킨다. MM이 활성화 가능한 항체의 단백질분해적 절단에 의해 제거되는 경우에, 방출된 항체는 모 이필리무맙과 유사한 친화도로 그의 표적에 결합한다.

[0066] 본 발명의 활성화 가능한 항체의 개략적 표현, 예를 들어 MM-CM-VL은 유일한 것으로 의도되지 않는다. 다른 서열 요소, 예컨대 링커, 스페이서 및 신호 서열이 이러한 개략적 표현의 열거된 서열 요소 앞에, 그 다음에, 또는 그 사이에 존재할 수 있다. 또한, MM 및 CM을 포함하는 프로도메인은, 중쇄가 N-말단에서 C-말단으로 하기: MM-CM-VH의 구조적 배열을 갖도록, 항체의 VL 대신 항체의 VH에 연결될 수 있다는 것을 인지한다.

[0067] 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체" (mAb) 또는 "모노클로날 항체 조성물"은 고유한 경쇄 유전자 생성물 및 고유한 중쇄 유전자 생성물로 이루어진 항체 분자의 오직 1개의 분자 종만을 함유하는 항체 분자의 집단을 지칭한다. 특히, 모노클로날 항체의 상보성 결정 영역 (CDR)은 집단의 모든 분자에서 동일하다. MAb는 그에 대한 고유한 결합 친화도를 특징으로 하는 항원의 특정한 에피토프와 면역반응할 수 있는 항원 결합 부위 또는 도메인을 함유한다. 모노클로날 항체 분자는 전형적으로 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함할 것이다.

[0068] 용어 "항원 결합 도메인"은 항원 결합에 참여하는 이뮤노글로불린 분자의 부분을 지칭한다. 항원 결합 부위는 중쇄 ("H") 및 경쇄 ("L")의 N-말단 가변 ("V") 영역의 아미노산 잔기에 의해 형성된다. "초가변 영역"으로 지칭되는, 중쇄 및 경쇄의 V 영역 내의 3개의 고도의 분기형 스트레치는 "프레임워크 영역" 또는 "FR"로 공지된 보다 보존된 플랭킹 스트레치 사이에 삽입된다. 따라서, 용어 "FR"은 천연에서 이뮤노글로불린의 초가변 영역 사이에서, 그와 인접하여 발견되는 아미노산 서열을 지칭한다. 항체 분자에서, 경쇄의 3개의 초가변 영역 및 중쇄의 3개의 초가변 영역은 3차원 공간에서 서로에 대해 항원-결합 표면을 형성하도록 배치된다. 항원-결합 표면은 결합된 항원의 3차원 표면에 상보적이고, 각각의 중쇄 및 경쇄의 3개의 초가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로 지칭된다. 각 도메인에의 아미노산의 배치는 문헌 [Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 and 1991)), 또는 Chothia & Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987), Chothia et al. Nature 342:878-883 (1989)]의 정의에 따른다.

[0069] 본원에 사용된 용어 "에피토프"는 이뮤노글로불린, scFv, 또는 T-세포 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질 결정기를 포함한다. 용어 "에피토프"는 이뮤노글로불린 또는 T-세포 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질 결정기를 포함한다. 에피토프 결정기는 통상적으로 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적으로 활성인 표면 기로 이루어지며, 통상적으로 특이적인 3차원 구조적 특징, 뿐만 아니라 특이적인 전하 특징을 갖는다. 예를 들어, 항체는 폴리펩티드의 N-말단 또는 C-말단 펩티드에 대해 생성될 수 있다. 항체는 해리 상수가 $\leq 1 \mu\text{M}$; 바람직하게는 $\leq 100 \text{ nM}$ 및 가장 바람직하게는 $\leq 10 \text{ nM}$ 인 경우에 항원에 특이적으로 결합하는 것으로 언급된다.

[0070] 본원에 사용된 용어 "특이적 결합", "면역학적 결합" 및 "면역학적 결합 특성"은 이뮤노글로불린 분자와, 이뮤노글로불린이 그에 대해 특이적인 항원 사이에서 발생하는 유형의 비-공유 상호작용을 지칭한다. 면역학적 결합 상호작용의 강도, 또는 친화도는 상호작용의 해리 상수 (K_d)의 면에서 표현될 수 있고, 여기서 K_d 가 작을수록 친화도가 크다는 것을 나타낸다. 선택된 폴리펩티드의 면역학적 결합 특성은 관련 기술분야에 널리 공지된 방법을 사용하여 정량화될 수 있다. 하나의 이러한 방법은 항원-결합 부위/항원 복합체 형성 및 해리 속도의 측정을 수반하고, 여기서 그러한 속도는 복합체 파트너의 농도, 상호작용의 친화도, 및 둘 다의 방향으로의 속도에 균등하게 영향을 미치는 기하 파라미터에 좌우된다. 따라서, "온 레이트 상수" (k_{on}) 및 "오프 레이트 상수" (k_{off}) 둘 다는 농도 및 실제 회합 및 해리 속도의 계산에 의해 결정될 수 있다. (문헌 [Nature 361:186-87 (1993)] 참조). k_{off}/k_{on} 의 비는 친화도와 관련되지 않은 모든 파라미터의 제거를 가능하게 하고, 해리 상수 K_d

와 동등하다. (일반적으로 문헌 [Davies et al. (1990) Annual Rev Biochem 59:439-473] 참조). 본 발명의 항체는, 방사성리간드 결합 검정 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 유사한 검정과 같은 검정에 의해 측정 시, 평형 결합 상수 (K_d)가 $\leq 1 \mu\text{M}$, 바람직하게는 $\leq 100 \text{ nM}$, 보다 바람직하게는 $\leq 10 \text{ nM}$, 및 가장 바람직하게는 $\leq 100 \text{ pM}$ 내지 약 1 pM 인 경우에 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 것으로 언급된다.

- [0071] 본원에 사용된 용어 "단리된 폴리뉴클레오티드"는 게놈, cDNA, 또는 합성 기원의 폴리뉴클레오티드 또는 그의 일부의 조합을 지칭하며, 그의 기원으로 인해 "단리된 폴리뉴클레오티드"는 (1) "단리된 폴리뉴클레오티드"가 자연에서 발견되는 폴리뉴클레오티드의 전부 또는 일부와 회합되지 않거나, (2) 자연에서는 연결되지 않는 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결되거나, 또는 (3) 보다 큰 서열의 일부로서 자연 발생하지 않는다. 본 발명에 따른 폴리뉴클레오티드는 본원에 제시된 중쇄 이뮤노글로불린 분자를 코딩하는 핵산 분자, 및 본원에 제시된 경쇄 이뮤노글로불린 분자를 코딩하는 핵산 분자를 포함한다.
- [0072] 본원에 언급된 용어 "단리된 단백질"은 cDNA, 재조합 RNA 또는 합성 기원의 단백질 또는 그의 일부의 조합을 의미하며, 그의 기원 또는 유도되는 공급원으로 인해 "단리된 단백질"은 (1) 자연에서 발견되는 단백질과 회합되지 않거나, (2) 동일한 공급원으로부터의 다른 단백질이 존재하지 않거나, 예를 들어 뮤린 단백질이 존재하지 않거나, (3) 상이한 종으로부터의 세포에 의해 발현되거나, 또는 (4) 자연 발생하지 않는다.
- [0073] 용어 "폴리펩티드"는 폴리펩티드 서열의 천연 단백질, 단편 또는 유사체를 지칭하는 일반 용어로서 본원에 사용된다. 따라서, 천연 단백질 단편 및 유사체는 폴리펩티드 속의 종이다. 본 발명에 따른 폴리펩티드는 본원에 제시된 중쇄 이뮤노글로불린 분자, 및 본원에 제시된 경쇄 이뮤노글로불린 분자, 뿐만 아니라 경쇄 이뮤노글로불린 분자, 예컨대 카파 경쇄 이뮤노글로불린 분자와 함께 중쇄 이뮤노글로불린 분자를 포함하는 조합, 및 그 반대의 경우에 의해 형성된 항체 분자, 뿐만 아니라 그의 단편 및 유사체를 포함한다.
- [0074] 대상에 적용될 때의 본원에 사용된 용어 "자연 발생"은 대상이 자연에서 발견될 수 있다는 사실을 지칭한다. 예를 들어, 자연에서 공급원으로부터 단리될 수 있는 유기체 (바이러스 포함)에 존재하고 인간에 의해 실험실에서 또는 다른 방식으로 의도적으로 변형되지 않은 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열은 자연 발생된 것이다.
- [0075] 본원에 사용된 용어 "작동가능하게 연결된"은, 그와 같이 기재된 성분의 위치가, 그의 의도되는 방식으로 기능하도록 허용하는 관계로 존재한다는 것을 지칭한다. 코딩 서열에 "작동가능하게 연결된" 제어 서열은 코딩 서열의 발현이 제어 서열과 상용성인 조건 하에 달성되도록 하는 방식으로 라이게이션된 것이다.
- [0076] 본원에 사용된 용어 "제어 서열"은 그가 라이게이션되는 코딩 서열의 발현 및 프로세싱의 수행에 필요한 폴리뉴클레오티드 서열을 지칭한다. 이러한 제어 서열의 속성은 원핵생물에서 숙주 유기체에 따라 상이하고, 이러한 제어 서열은 일반적으로 진핵생물에서 프로모터, 리보솜 결합 부위, 및 전사 종결 서열을 포함하고, 일반적으로 이러한 제어 서열은 프로모터 및 전사 종결 서열을 포함한다. 용어 "제어 서열"은 최소한, 존재하는 것이 발현 및 프로세싱에 필수적인 모든 성분을 포함하는 것으로 의도되고, 존재하는 것이 유리한 추가의 성분, 예를 들어 리더 서열 및 융합 파트너 서열을 또한 포함할 수 있다. 본원에 언급된 용어 "폴리뉴클레오티드"는 리보뉴클레오티드 또는 데옥시뉴클레오티드 또는 어느 하나의 유형의 뉴클레오티드의 변형된 형태의, 길이가 적어도 10개의 염기인 뉴클레오티드를 의미한다. 용어는 단일 및 이중 가닥 형태의 DNA를 포함한다.
- [0077] 본원에 언급된 용어 "올리고뉴클레오티드"는 자연 발생 및 비-자연 발생 올리고뉴클레오티드 연결에 의해 함께 연결된 자연 발생 및 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 올리고뉴클레오티드는 일반적으로 200개 이하의 염기의 길이를 포함하는 폴리뉴클레오티드 하위세트이다. 바람직하게는, 올리고뉴클레오티드는 10 내지 60개의 염기의 길이, 및 가장 바람직하게는 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 내지 40개의 염기의 길이이다. 올리고뉴클레오티드는 통상적으로 예를 들어 프로브의 경우 단일 가닥이지만, 올리고뉴클레오티드는 예를 들어 유전자 돌연변이체의 구축에 사용되는 경우 이중 가닥일 수 있다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 센스 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드이다.
- [0078] 본원에 언급된 용어 "자연 발생 뉴클레오티드"는 데옥시리보뉴클레오티드 및 리보뉴클레오티드를 포함한다. 본원에 언급된 용어 "변형된 뉴클레오티드"는 변형된 또는 치환된 당 기 등을 갖는 뉴클레오티드를 포함한다. 본원에 언급된 용어 "올리고뉴클레오티드 연결"은 올리고뉴클레오티드 연결, 예컨대 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포셀레노에이트, 포스포로디셀레노에이트, 포스포로아닐로티오에이트, 포스포아닐라테이트, 포스포아미데이트 등을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [LaPlanche et al. Nucl. Acids Res. 14:9081 (1986); Stec et al. J. Am. Chem. Soc. 106:6077 (1984), Stein et al. Nucl. Acids Res. 16:3209 (1988),

Zon et al. *Anti Cancer Drug Design* 6:539 (1991); Zon et al. *Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach*, pp. 87-108 (F. Eckstein, Ed., Oxford University Press, Oxford England (1991)); Stec et al. U.S. Pat. number 5,151,510; Uhlmann and Peyman *Chemical Reviews* 90:543 (1990)]을 참조한다. 올리고뉴클레오티드는 원하는 경우에 검출을 위한 표지를 포함할 수 있다.

[0079] 본원에 사용된 20개의 통상적인 아미노산 및 그의 약어는 통상적인 용법을 따른다. 문헌 [*Immunology-A Synthesis* (2nd Edition, E. S. Golub and D. R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland Mass. (1991))]을 참조한다. 20개의 통상적인 아미노산의 입체이성질체 (예를 들어, D-아미노산), 비천연 아미노산, 예컨대 α -, α -이치환된 아미노산, N-알킬 아미노산, 락탐산, 및 다른 비통상적인 아미노산이 또한 본 발명의 폴리펩티드에 적합한 성분일 수 있다. 비통상적인 아미노산의 예는 4-히드록시프롤린, γ -카르복시글루타메이트, ϵ -N,N,N-트리메틸리신, ϵ -N-아세틸리신, O-포스포세린, N-아세틸세린, N-포름일메티오닌, 3-메틸히스티딘, 5-히드록시리신, σ -N-메틸아르기닌, 및 다른 유사한 아미노산 및 이미노산 (예를 들어, 4-히드록시프롤린)을 포함한다. 본원에 사용된 폴리펩티드 표기법에서, 표준 용법 및 규정에 따라 왼쪽 방향은 아미노 말단 방향이고, 오른쪽 방향은 카르복시-말단 방향이다.

[0080] 폴리펩티드에 적용될 때, 용어 "실질적 동일성"은 2개의 펩티드 서열이, 예컨대 디폴트 갭 가중치를 사용하여 프로그램 GAP 또는 BESTFIT에 의해 최적으로 정렬될 때, 적어도 80 퍼센트 서열 동일성, 바람직하게는 적어도 90 퍼센트 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 95 퍼센트 서열 동일성, 및 가장 바람직하게는 적어도 99 퍼센트 서열 동일성을 공유한다는 것을 의미한다.

[0081] 본원에 논의된 바와 같이, 항체 또는 이뮤노글로불린 분자의 아미노산 서열에서의 부차적 변이는, 아미노산 서열에서의 변이가 적어도 75%, 보다 바람직하게는 적어도 80%, 90%, 95%, 및 가장 바람직하게는 99% 서열 동일성을 유지하는 한, 본 발명에 포괄되는 것으로 고려된다. 특히, 보존적 아미노산 대체가 고려된다. 보존적 대체는 그의 측쇄에서 관련이 있는 아미노산의 패밀리 내에서 일어나는 것이다. 유전자 코딩된 아미노산은 일반적으로 하기 패밀리로 나뉜다: (1) 산성 아미노산은 아스파르테이트, 글루타메이트이고; (2) 염기성 아미노산은 리신, 아르기닌, 히스티딘이고; (3) 비-극성 아미노산은 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판이고; (4) 비하전된 극성 아미노산은 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 세린, 트레오닌, 티로신이다. 친수성 아미노산은 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 글루타민, 글루타메이트, 히스티딘, 리신, 세린 및 트레오닌을 포함한다. 소수성 아미노산은 알라닌, 시스테인, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 트립토판, 티로신 및 발린을 포함한다. 아미노산의 다른 패밀리는 (i) 지방족-히드록시 패밀리인 세린 및 트레오닌; (ii) 아미드 함유 패밀리인 아스파라긴 및 글루타민; (iii) 지방족 패밀리인 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신; 및 (iv) 방향족 패밀리인 페닐알라닌, 트립토판 및 티로신을 포함한다. 항체의 경우에, 류신의 이소류신 또는 발린으로의 단발적 대체, 아스파르테이트의 글루타메이트로의 대체, 트레오닌의 세린으로의 대체, 또는 아미노산의 구조적으로 관련된 아미노산으로의 유사한 대체는, 특히 대체가 CDR 또는 프레임워크 영역 내의 아미노산을 수반하지 않는 경우에, 생성되는 분자의 결합 또는 특성에 주요 영향을 미치지 않을 것으로 예상하는 것이 합리적이다. 아미노산 변화가 기능적 펩티드를 생성하는지 여부는 폴리펩티드 유도체의 특이적 활성을 검정함으로써 용이하게 결정될 수 있다. 검정은 본원에 상세하게 기재되어 있다. 항체 또는 이뮤노글로불린 분자의 단편 또는 유사체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 단편 또는 유사체의 바람직한 아미노- 및 카르복시-말단은 기능적 도메인의 경계 근처에서 발생한다. 구조적 및 기능적 도메인은 뉴클레오티드 및/또는 아미노산 서열 데이터를 공공 또는 독점 서열 데이터베이스와 비교함으로써 확인될 수 있다. 바람직하게는, 구조 및/또는 기능이 공지된 다른 단백질에서 발생한 서열 모티프 또는 예측된 단백질 입체형태 도메인을 확인하기 위해 컴퓨터화된 비교 방법을 사용한다. 공지된 3차원 구조로 폴딩된 단백질 서열을 확인하는 방법이 공지되어 있다. 문헌 [Bowie et al. *Science* 253:164 (1991)]. 따라서, 상기 예는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본 발명에 따라 구조적 및 기능적 도메인을 규정하기 위해 사용할 수 있는 서열 모티프 및 구조적 입체형태를 인식할 수 있다는 것을 입증한다.

[0082] 바람직한 아미노산 치환은 (1) CM을 포함한 절단가능한 링커 이외의 다른 활성화가능한 항체 영역에서 단백질분해에 대한 감수성을 감소시키고, (2) 산화에 대한 감수성을 감소시키고, (3) 단백질 복합체를 형성하기 위한 결합 친화도를 변경하고, (4) 결합 친화도를 변경하고, (4) 이러한 유사체의 다른 물리화학적 또는 기능적 특성을 부여하거나 변형시키는 것이다. 유사체는 자연 발생 펩티드 서열 이외의 다른 서열의 다양한 뮤테인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단일 또는 다중 아미노산 치환 (바람직하게는 보존적 아미노산 치환)이 자연 발생 서열에서 (바람직하게는 분자간 접촉을 형성하는 도메인(들) 외부의 폴리펩티드 부분에서) 이루어질 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 모 서열의 구조적 특징을 실질적으로 변화시키지 않는 것이어야 한다 (예를 들어, 대체 아미노

산은 모 서열에서 발생하는 헬릭스를 파괴하거나, 또는 모 서열의 특징인 다른 유형의 2차 구조를 교란시키는 경향을 갖지 않는 것이어야 한다). 기술분야-인식 폴리펩티드 2차 및 3차 구조의 예는 문헌 [Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); Introduction to Protein Structure (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)); 및 Thornton et al. Nature 354:105 (1991)]에 기재되어 있다.

[0083] 본원에 사용된 용어 "폴리펩티드 단편"은 아미노 말단 및/또는 카르복시-말단 결실 및/또는 1개 이상의 내부 결실(들)을 갖지만, 나머지 아미노산 서열이 예를 들어 전장 cDNA 서열로부터 추정되는 자연 발생 서열 내의 상응하는 위치와 동일한 것인 폴리펩티드를 지칭한다. 단편은 전형적으로 적어도 5, 6, 8 또는 10개 아미노산 길이, 바람직하게는 적어도 14개 아미노산 길이, 보다 바람직하게는 적어도 20개 아미노산 길이, 통상적으로 적어도 50개 아미노산 길이, 및 보다 더 바람직하게는 적어도 70개 아미노산 길이이다. 본원에 사용된 용어 "유사체"는 추정 아미노산 서열 부분에 대해 실질적 동일성을 갖고 적합한 결합 조건 하에 CTLA-4에 대한 특이적 결합을 갖는 적어도 25개의 아미노산 절편을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 전형적으로, 폴리펩티드 유사체는 자연 발생 서열과 관련하여 보존적 아미노산 치환 (또는 부가 또는 결실)을 포함한다. 유사체는 전형적으로 적어도 20개 아미노산 길이, 바람직하게는 적어도 50개 아미노산 길이 또는 그 초과이고, 종종 전장 자연 발생 폴리펩티드만큼 길 수 있다.

[0084] 용어 "작용제"는 본원에서 화학적 화합물, 화학적 화합물의 혼합물, 생물학적 거대분자, 또는 생물학적 물질로부터 만들어진 추출물을 나타내는데 사용된다.

[0085] 본원에 사용된 용어 "표지" 또는 "표지된"은, 예를 들어 방사성표지된 아미노산의 혼입 또는 마킹된 아비딘 (예를 들어, 광학 또는 비색 방법에 의해 검출될 수 있는 형광 마커 또는 효소적 활성을 함유하는 스트렙타비딘)에 의해 검출될 수 있는 비오틴일 모이어티의 폴리펩티드에의 부착에 의한, 검출가능한 마커의 혼입을 지칭한다. 특정 상황에서, 표지 또는 마커는 또한 치유적으로 사용될 수 있다. 폴리펩티드 및 당단백질을 표지하기 위한 다양한 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있고, 사용될 수 있다. 폴리펩티드의 경우 표지의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 방사성동위원소 또는 방사성핵종 (예를 들어, ³H, ¹⁴C, ¹⁵N, ³⁵S, ⁹⁰Y, ⁹⁹Tc, ¹¹¹In, ¹²⁵I, ¹³¹I) 형광 표지 (예를 들어, FITC, 로다민, 란타나이드 인광체), 효소적 표지 (예를 들어, 양고추냉이 퍼옥시다제, p-갈락토시다제, 루시페라제, 알칼리성 포스포타제), 화학발광, 비오틴일 기, 2차 리포터에 의해 인식되는 소정의 폴리펩티드 에피토프 (예를 들어, 류신 지퍼 쌍 서열, 2차 항체의 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그). 일부 실시양태에서, 잠재적인 입체 장애를 감소시키기 위해 다양한 길이의 스페이서 아암에 의해 표지를 부착시킨다.

[0086] 본원에서 다른 화학 용어는 문헌 [The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco (1985))]에 예시된 바와 같이 관련 기술분야의 통상적인 용법에 따라 사용된다.

[0087] 본원에 사용된 "실질적으로 순수한"은 대상 종이 존재하는 우세한 종임을 의미하고 (즉, 몰 기준으로, 임의의 다른 개별 종보다 조성물에서 더 풍부함), 바람직하게는 실질적으로 정제된 분획은 대상 종이 존재하는 모든 거대분자 종의 적어도 약 50 퍼센트 (몰 기준)를 구성하는 조성물이다. 일반적으로, 실질적으로 순수한 조성물은 조성물에 존재하는 모든 거대분자 종의 약 80 퍼센트 초과, 보다 바람직하게는 약 85%, 90%, 95%, 및 99% 초과를 구성할 것이다. 가장 바람직하게는, 대상 종은 본질적으로 균질하게 정제되며 (오염물 종이 통상적인 검출 방법에 의해 조성물에서 검출될 수 없음), 여기서 조성물은 본질적으로 단일 거대분자 종으로 이루어진다.

[0088] 본원에 사용된 "치료"는 유익하거나 목적하는 임상 결과를 수득하기 위한 접근법이다. 유익하거나 목적하는 임상 결과는 하기 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다: 1종 이상의 증상의 개선, 질환의 정도의 감소, 질환의 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 상태, 질환의 확산 (예를 들어, 전이)의 방지 또는 지연, 질환의 발생 또는 재발의 방지 또는 지연, 질환 진행의 지연 또는 감속, 질환 상태의 호전, 및 완화 (부분적 또는 전체적 완화에 관계없음). 또한 증식성 질환 예컨대 암의 병리학적 결과의 감소도 "치료"에 포괄된다. 본원에 제공된 방법은 치료의 이들 측면 중 어느 하나 이상을 고려한다.

[0089] 본원에 사용된 용어 "유효량"은, 단독으로 또는 제2 요법과 조합되어 사용되는 경우에, 명시된 장애, 상태 또는 질환을 치료하기에, 예컨대 그의 증상 중 1종 이상을 호전, 완화, 경감 및/또는 지연시키기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. 암 또는 다른 원치않는 세포 증식과 관련하여, 유효량은 종양 수축을 유발하고/거나 종양의 성장 속도를 감소시키거나 (예컨대 종양 성장을 억제하거나) 또는 다른 원치않는 세포 증식을 방지 또는 지연시키기에 충분한 양을 포함한다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

- [0090] 본원에 사용된 "조합 요법"은 제1 작용제가 또 다른 작용제와 함께 투여되는 것을 의미한다. "와 함께"는 하나의 치료 양식 뿐만 아니라 또 다른 치료 양식의 투여를 지칭한다. 따라서, "와 함께"는 개체에게 하나의 치료 양식을 전달하기 전, 그 동안, 또는 그 후에 또 다른 치료 양식을 투여하는 것을 지칭한다.
- [0091] 본원에 사용된 용어 "제약 작용제 또는 약물"은 환자에게 적절하게 투여되는 경우 목적하는 치료 효과를 유도할 수 있는 화학적 화합물 또는 조성물을 지칭한다.
- [0092] 본원에 사용된 "제약상 허용되는" 또는 "약리학상 상용성인"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 물질을 의미하며, 예를 들어 물질은 어떠한 유의한 바람직하지 않은 생물학적 효과도 유발하지 않으면서 또는 그것이 함유된 조성물의 다른 성분 중 어느 것과도 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 개체 또는 환자에게 투여되는 제약 조성물 내로 혼입될 수 있다. 제약상 허용되는 담체 또는 부형제는, 예를 들어, 독성학적 시험 및 제조 시험의 요구 표준을 충족시키고/거나 미국 식품 의약품국에 의해 작성된 불활성 성분 가이드에 포함된다.
- [0093] 용어 "암", "암성", 또는 "악성"은 전형적으로 비조절된 세포 성장을 특징으로 하는, 포유동물에서의 생리학적 조건을 지칭하거나 기재한다. 암의 예는 예를 들어 흑색종, 예전대 절제불가능한 또는 전이성 흑색종, 백혈병, 림프종, 모세포종, 암종 및 육종을 포함한다. 이러한 암의 보다 특정한 예는 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구성 백혈병 (Ph+ ALL), 편평 세포 암종, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 신경교종, 위장암, 신암, 난소암, 간암, 결장직장암, 자궁내막암, 신장암, 전립선암, 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암, 다형성 교모세포종, 자궁경부암, 위암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장 암종, 및 두경부암, 위암, 배세포 종양, 소아 육종, 부비동비강 자연 킬러, 다발성 골수종, 급성 골수 백혈병 (AML), 및 만성 림프구성 백혈병 (CML)을 포함한다.
- [0094] "백혈병"은 혈액-형성 기관의 진행성 악성 질환을 지칭하고, 일반적으로 혈액 및 골수에서의 백혈구 및 그의 전구체의 왜곡된 증식 및 발생을 특징으로 한다. 백혈병은 일반적으로 임상적으로 (1) 질환의 지속기간 및 특징 - 급성 또는 만성; (2) 수반되는 세포의 유형; 골수성 (골수), 림프성 (림프형성) 또는 단핵구성; 및 (3) 혈액 내의 비정상 세포의 수의 증가 또는 비-증가 - 백혈병성 또는 무백혈병성 (아백혈병성)에 기초하여 분류된다. 백혈병은 예를 들어 급성 비림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 과립구성 백혈병, 만성 과립구성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병, 무백혈병성 백혈병, 백혈구증가성 백혈병, 호염기구구성 백혈병, 모세포 백혈병, 소 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 피부 백혈병, 배아성 백혈병, 호산구성 백혈병, 그로스 백혈병, 모발상-세포 백혈병, 혈모세포성 백혈병, 혈구모세포성 백혈병, 조직구성 백혈병, 줄기 세포 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 백혈구감소성 백혈병, 림프성 백혈병, 림프모구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 림프형성 백혈병, 림프성 백혈병, 림프육종 세포 백혈병, 비만 세포 백혈병, 거핵구성 백혈병, 소골수모구성 백혈병, 단핵구성 백혈병, 골수모구성 백혈병, 골수구성 백혈병, 골수성 과립구성 백혈병, 골수단핵구성 백혈병, 네겔리 백혈병, 형질 세포 백혈병, 형질세포성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 리더 세포 백혈병, 실링 백혈병, 줄기 세포 백혈병, 아백혈성 백혈병 및 미분화 세포 백혈병을 포함한다. 특정 측면에서, 본 발명은 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병 및/또는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구성 백혈병 (Ph+ ALL)의 치료를 제공한다.
- [0095] I. 항-CTLA-4 활성화가능한 항체
- [0096] 본 발명은 전통적인 항-CTLA-4 항체 (예를 들어, 이필리무맙)만큼 효과적이지만 보다 큰, 즉 개선된, 안전성 프로파일을 갖는 개선된 항-CTLA-4 항체를 제공한다. 구체적으로, 개선된 항-CTLA-4 항체는 활성화된 경우에 인간 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 활성화가능한 모노클로날 항체 (mAb)이다. 본원에서 또한 활성화가능한 항-CTLA-4 항체 또는 CTLA-4 활성화가능한 항체로도 지칭되는 이들 개선된 항-CTLA-4 항체는, 이상 CTLA-4 발현 및/또는 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는 질환 또는 장애를 치료, 예방, 그의 진행을 지연, 그의 증상을 개선 및/또는 완화하는 방법에 사용된다. 예를 들어, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 암 또는 다른 신생물성 상태를 치료, 예방, 그의 진행을 지연, 그의 증상을 개선 및/또는 완화하는 방법에 사용된다. 활성화가능한 항체는 예를 들어 미국 특허 번호 8,513,390, 8,518,404; 9,120,853; 9,127,053 및 국제 공개 번호 WO 2016/149201에 기재되어 있다.
- [0097] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 (i) 이필리무맙 또는 그의 항원 결합 도메인 (AB), 예전대 이필리무맙 가변 경쇄 (VL), (ii) 절단가능한 모이어티 (CM), 및 (iii) 차폐 모이어티 (MM)를 포함한다. 일부 실시양태에서, VL은 MM에 커플링되고, 이러한 MM의 커플링은 이필리무맙이 CTLA-4에 결합하는 능력을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, MM은 프로테아제, 예를 들어, 중앙 미세환경에서 과다-발현되는 프로테

아제에 대한 기질을 포함하는 절단가능한 모이어티 (CM) (또한 기질 링커로도 공지됨)를 통해 VL에 커플링된다.

[0098]

항체 또는 그의 항원 결합 단편

[0099]

일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 도메인 (AB)은, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 6,984,720 및 7,605,238에서 10D1로서 확인되는, 항-CTLA-4 항체 이필리무맙의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 이필리무맙 (또한 이전에 MDX-010 및 BMS-734016으로도 공지됨)은 예르보이(YERVOY)®로 시판되며, 전이성 흑색종의 치료를 위해 승인받았고, 다른 암에서 임상 시험 중에 있다. 문헌 [Hoos et al. (2010) *Semin. Oncol.* 37:533; Hodi et al. (2010) *N. Engl. J. Med.* 363:711; Pardoll (2012) *Nat. Immunol.* 13(12): 1129]을 참조한다.

[0100]

이필리무맙은 인간 IgG1 이소형을 갖고, 이는 대부분의 인간 Fc 수용체에 가장 잘 결합하고 (Bruhns et al. (2009) *Blood* 113: 3716), 그것이 결합하는 활성화 Fc 수용체의 유형과 관련하여 뮤린 IgG2a와 등가인 것으로 간주된다. IgG1은 인간 NK 세포 및 단핵구에 의해 발현된 활성화 수용체 CD16 (FcγRIIIa)에 결합하기 때문에, 이필리무맙은 ADCC를 매개할 수 있다. IgG1-이소형 이필리무맙은 원래 하이브리도마로부터 직접 단리되었지만, 후속해서 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포에서 클로닝되고 발현되었다. ADCC 및/또는 CDC를 매개하는 이소형이 면역 반응의 상향조절을 추구하는 T 세포 상의 수용체를 표적화하는 항체에서 바람직하지 않을 수 있다는 고찰에도 불구하고, 항체의 IgG1 이소형은, 부분적으로, 시노몰구스 원숭이에서 백신 반응을 증진시켰고 기능적인 것으로 간주되었기 때문에 유지되었다. 이필리무맙은, 예를 들어 처리후 CD4⁺ 및 CD8⁺ 세포의 표면 상에서의 HLA-DR의 발현의 유의한 증가 뿐만 아니라 절대 림프구 카운트의 증가에 의해 입증된 바와 같이, 혈액에서 활성화된 T 세포의 수를 증가시키는 것으로 제시되었고 (Ku et al. (2010) *Cancer* 116:1767; Attia et al. (2005) *J. Clin. Oncol.* 23:6043; Maker et al. (2005) *J. Immunol.* 175:7746; Berman et al. (2009) *J. Clin. Oncol.* 27(suppl):15s.3020; Hamid et al. (2009) *J. Clin. Oncol.* 27(suppl): 15s.9008), 이는 인간의 주변 기관에서 T 세포의 고갈이 일어나지 않는다는 것을 나타낸다. 이필리무맙은 이펙터 세포로서 IL-2-활성화된 PBMC를 사용하여, 활성화된 T 세포의 단지 보통 수준의 ADCC만을 입증하였으나; 표적으로서 T_{reg}의 사용은 시험되지 않았다. 이필리무맙으로 처리된 환자의 혈액 중 주변기관 T_{reg} 빈도에서 부차적 변화가 관찰되었지만 (Maker et al. (2005) *J. Immunol.* 175:7746), 종양내 T_{reg}에 대한 이필리무맙의 효과에 대한 정보는 거의 이용 가능하지 않다. 그러나, 이필리무맙으로 처리된 환자로부터의 전이성 흑색종 병변으로부터의 생검에서 높은 CD8⁺ 대 T_{reg} 비와 종양 괴사 사이의 양성 상관관계가 기재되어 있다. 문헌 [Hodi et al. (2008) *Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA)* 105:3005]. 또한, 이필리무맙-처리된 방광암 환자로부터의 종양 조직은 비처리된 방광암 환자로부터의 종양보다 더 낮은 CD4⁺ Foxp3⁺ T 세포의 백분율을 가졌다. 문헌 [Liakou et al. (2008) *Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA)* 105:14987].

[0101]

일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 가변 중쇄 CDR1 (VH CDR1, 또한 본원에서 CDRH1로도 지칭됨), CDR2 (VH CDR2, 또한 본원에서 CDRH2로도 지칭됨), 및 CDR3 (VH CDR3, 또한 본원에서 CDRH3으로도 지칭됨), 및 가변 경쇄 CDR1 (VL CDR1, 또한 본원에서 CDRL1로도 지칭됨), CDR2 (VL CDR2, 또한 본원에서 CDRL2로도 지칭됨), 및 CDR3 (VL CDR3, 또한 본원에서 CDRL3으로도 지칭됨)의 조합을 포함한다. 이들 CDR 서열은 표 2에 제공된다.

[0102]

표 2: 이필리무맙에 대한 중쇄 및 경쇄의 CDR 서열

쇄	CDR1	CDR2	CDR3
경쇄	RASQSVGSSYLA (SEQ ID NO: 560)	GAFSRAT (SEQ ID NO: 561)	QQYGSSPWT (SEQ ID NO: 562)
중쇄	SYTMH (SEQ ID NO: 557)	FISYDGNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 558)	TGWLGPFDY (SEQ ID NO: 559)

[0103]

- [0104] 이필리무맘-VL 쇠
 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRA
 TGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK (SEQ
 ID NO: 344)
- [0105]
- [0106] 이필리무맘-VH 쇠
 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYD
 GNNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDY
 WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 345)
- [0107]
- [0108] 제시된 바와 같은 다양한 다른 서열이 하기 제공된다.
- [0109] 인간 카파 불변 LC
 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
 VTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
 (SEQ ID NO: 346)
- [0110]
- [0111] 마우스 카파 불변 경쇄
 RADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPKIDINVKWKIDGSERQNGVLNS
 WTDQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRNEC
 (SEQ ID NO: 347)
- [0112]
- [0113] 이필리무맘-인간 카파 LC
 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRA
 TGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIKRTVA
 APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
 DSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
 NO: 348)
- [0114]
- [0115] 이필리무맘-마우스 카파 LC
 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRA
 TGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIKRADA
 APTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPKIDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQ
 DSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRNEC (SEQ ID
 NO: 349)
- [0116]
- [0117] 인간 IgG1 불변 HC
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
 VLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP
 CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G (SEQ ID NO: 350)
- [0118]

[0119] 마우스 IgG1 불변 HC

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
 VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
 PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
 EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
 SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLS
 PG (SEQ ID NO: 351)

[0120]

[0121] 마우스 IgG2a 불변 HC

AKTTAPSVYPLAPVCGDGTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPA
 VLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKEPRGPTIKPCPPCKC
 PAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISSLPIVTCVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVH
 TAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPK
 GSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDMPEDIYVEWTNNGKTELNYKN
 TEPVLDSGDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
 (SEQ ID NO: 352)

[0122]

[0123] 이필리무맵-VH-인간 IgG1 불변 HC

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYD
 GNNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDY
 WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
 KSCDKTHTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
 KALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
 ESNQQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 353)

[0124]

[0125] 이필리무맵-VH-마우스 IgG1 불변 HC

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYD
 GNNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDY
 WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE
 PKSCDKTHTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE
 VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
 NKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALH
 NHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 354)

[0126]

[0127] 이필리무맵-VH-마우스 IgG2a 불변 HC

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYD
 GNNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDY
 WGQGTLTVVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDITGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNS
 GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDDKIEP
 RGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISSLPIVTCVVVDVSEDDPDV
 QISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMMSGKEFKCKVNNK
 DLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDMPEDIYVEW
 TNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHN
 HHTTKSFSRTPGK (SEQ ID NO: 355)

[0128]

[0129] 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1 서열, VH CDR2 서열, VH CDR3 서열, VL CDR1 서열, VL CDR2 서열, 및 VL CDR3 서열의 조합을 포함하며, 여기서 적어도 1개의 CDR 서열은 보존적 아미노산 차이를 포함하여, 표 2에 제시된 CDR 서열과 비교하여 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과 아미노산 서열 차이를 포함한다.

[0130] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 서열식별번호: 345로 이루어진 군과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과로 동일한 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 서열식별번호: 563 내지 565로 이루어진 군과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과로 동일한, 항체의 활성화가능한 형태의 생성시 부가되는 어떠한 MM, CM, 링커, 스페이서 또는 다른 서열도 포함하지 않는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0131] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 내의 CTLA-4에 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편은, 특히 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 Fc 영역에서 변형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 항체와 Fc γ R의 상호작용은 N297 잔기에서 각각의 Fc 단편에 부착된 글리칸 모이어티를 변형시키는 것에 의해 증진될 수 있다. 특히, 코어 푸코스 잔기의 부재는 항원 결합 CDC를 변경하지 않으면서 활성화 Fc γ RIIIA에 대한 IgG의 개선된 결합을 통해 ADCC를 강력하게 증진시킨다. 문헌 [Natsume et al. (2009) Drug Des. Devel. Ther. 3:7]. 비-푸코스실화 중앙-특이적 항체가 마우스 생체내 모델에서 증진된 치료 활성으로 해석된다는 설득력있는 증거가 존재한다. 문헌 [Nimmerjahn & Ravetch (2005) Science 310:1510; Mossner et al. (2010) Blood 115:4393].

[0132] 항체 글리코실화 변형은, 예를 들어 항체를 변경된 글리코실화 기구를 갖는 숙주 세포에서 발현시키는 것에 의해 달성될 수 있다. 변경된 글리코실화 기구를 갖는 세포는 관련 기술분야에 기재되어 있고, 이는 본 개시내용의 재조합 항체를 발현시켜 변경된 글리코실화를 갖는 항체를 생산하기 위한 숙주 세포로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 세포주 Ms704, Ms705, 및 Ms709는 푸코실트랜스퍼라제 유전자, FUT8 (α -(1,6) 푸코실트랜스퍼라제)이 결합되어 있고 (미국 특허 출원 공개 번호 20040110704; 문헌 [Yamane-Ohnuki et al. (2004) Biotechnol. Bioeng. 87: 614] 참조), 따라서 이들 세포주에서 발현된 항체는 그의 탄수화물 상에 푸코스가 결합되어 있다. 또 다른 예로서, EP 1176195는 또한 기능적으로 파괴된 FUT8 유전자를 갖는 세포주 뿐만 아니라 항체의 Fc 영역에 결합하는 N-아세틸글루코사민에 푸코스를 부가하는 활성을 거의 또는 전혀 갖지 않는 세포주, 예를 들어, 래트 골수종 세포주 YB2/0 (ATCC CRL 1662)을 기재한다. PCT 공개 WO 03/035835는 변이체 CHO 세포주, Lec13을 기재하며, 이는 푸코스를 Asn (297)-연결된 탄수화물에 부착시키는 감소된 능력을 가져, 그러한 숙주 세포에서 발현되는 항체의 저푸코실화를 또한 발생시킨다. 또한 문헌 [Shields et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:26733]을 참조한다. 변형된 글리코실화 프로파일을 갖는 항체는 또한, PCT 공개 번호 WO 2006/089231에 기재된 바와 같이, 계란에서 생산될 수 있다. 대안적으로, 변형된 글리코실화 프로파일을 갖는 항체는 식물 세포, 예컨대 템나에서 생산될 수 있다. 예를 들어 미국 공개 번호 2012/0276086을 참조한다. PCT 공개 번호 WO 99/54342는 당단백질-변형 글리코실 트랜스퍼라제 (예를 들어, 베타(1,4)-N-아세틸글루코사미닐트랜스퍼라제 III (GnTIII))를 발현하도록 조작된 세포주를 기재하며, 조작된 세포주에서 발현된 항체는 항체의 증가된 ADCC 활성을 발생시키는 증가된 양분성 GlcNac 구조를 나타낸다. 또한 문헌 [Umaña et al. (1999) Nat. Biotech. 17:176]을 참조한다. 대안적으로, 항체의 푸코스 잔기는 푸코시다제 효소를 사용하는 것에 의해 절단될 수 있다. 예를 들어, 효소 알파-L-푸코시다제는 항체로부터 푸코실 잔기를 제거한다. 문헌 [Tarentino et al. (1975) Biochem. 14:5516]. 코어 푸코스실화는 또한 항체-생산 세포를 소분자 푸코스 유사체, 예컨대 EP2282773B1에 기재되어 있는 것의 존재 하에 또는 WO 08/052030에 기재된 바와 같은 카스타노스페르민의 존재

하에 배양하는 것에 의해 감소될 수 있다.

- [0133] 절단가능한 모이어티
- [0134] 일부 실시양태에서, CM은 프로테아제에 특이적이며, 이는 치료 및/또는 진단 부위에서 표적화된 활성화가능한 항체 활성화를 위해 종양 세포에서 조절이상 프로테아제 활성을 사용하는데 유용하다. 수많은 연구가 고형 종양에서의 이상 프로테아제 수준, 예를 들어, uPA, 레구마인, MT-SP1, 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP)의 상관관계를 입증한 바 있다. (예를 들어, 문헌 [Murthy R V, et al. "Legumain expression in relation to clinicopathologic and biological variables in colorectal cancer." Clin Cancer Res. 11 (2005): 2293-2299; Nielsen B S, et al. "Urokinase plasminogen activator is localized in stromal cells in ductal breast cancer." Lab Invest 81 (2001): 1485-1501; Look O R, et al. "In situ localization of gelatinolytic activity in the extracellular matrix of metastases of colon cancer in rat liver using quenched fluorogenic DQ-gelatin." J Histochem Cytochem. 51 (2003): 821-829] 참조).
- [0135] 이러한 과정의 일반적 개관은 미국 특허 번호 7,666,817, 8,513,390, 및 9,120,853 및 국제 공개 번호 WO 2016/118629 및 WO 2016/149201에서 논의되어 있고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 절단가능한 모이어티 선택 과정은 수많은 바람직한 특징을 갖는 절단가능한 모이어티를 확인하는데 사용된다. 예를 들어, 선택된 절단가능한 모이어티는 전신에서 안정하고 (즉, 대상체의 전신 순환에서 안정하고), 순환 프로테아제 예컨대 플라스민, 트롬빈, 조직 플라스미노겐 활성화제 (tPA) 또는 칼리크레인 (KLK) 예컨대 KLK-5 및/또는 KLK-7에 의한 절단에 대해 일반적으로 감수성이지 않고, 비-독성이고, 독성의 잠재적 부위 예컨대 피부에서 프로테아제 예컨대 ADAM 9, ADAM 10, ADAM 17 및/또는 칼리크레인, 예컨대 KLK-5 및 KLK-7에 의한 절단에 대해 일반적으로 감수성이지 않고, 의도되는 치료 및/또는 진단 부위에서 활성이다. 일부 실시양태에서, 확인된 절단가능한 모이어티는 의도되는 요법 및/또는 진단 부위에서는 과다발현되지만 정상, 건강한 조직 또는 달리 비-이환 또는 비-손상된 조직에서는 전형적으로 발현되지 않는 프로테아제에 대해 선택되고, 이어서 선택된 기질이 후속해서 정상, 예를 들어, 비-이환된, 조직에서 발현되는 프로테아제에 대해 카운터-스크리닝된다. 예시적인 프로테아제 및/또는 효소가 앞서 제시된 바와 같이 표 1에 제공된다.
- [0136] 일부 실시양태에서, 절단가능한 모이어티는 2001 및 3001, 및 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 절단가능한 모이어티는 2001 (서열식별번호: 297), 2006 (서열식별번호: 300), 2007 (서열식별번호: 301), 2008 (서열식별번호: 302), 2009 (서열식별번호: 303), 2012 (서열식별번호: 305), 2011 (서열식별번호: 304), 2003 (서열식별번호: 298), 3001 (서열식별번호: 306), 3006 (서열식별번호: 313), 3007 (서열식별번호: 308), 3008 (서열식별번호: 309), 3009 (서열식별번호: 310), 3012 (서열식별번호: 312), 3011 (서열식별번호: 311), 및 2005 (서열식별번호: 299)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 표 3은 본원에 개시된 활성화가능한 항-CTLA-4 항체와 함께 사용될 수 있는 추가의 절단가능한 모이어티를 제공한다.

[0137] 표 3. 항-CTLA-4 활성화가능한 절단가능한 모이어티

서열 식별자	CM 서열
313	LSGRSDNH
314	LSGRSANPRG
315	TGRGPSWV
316	PLTGRSGG
317	TARGPSFK
318	NLSGRSENHSG
319	NLSGRSGNHGS
320	TSTSGRSANPRG
321	TSGRSANP
322	VHMPLGFLGP
306	AVGLLAPPGGLSGRSDNH
307	AVGLLAPPGGLSGRSDDH
308	AVGLLAPPGGLSGRSDIH
309	AVGLLAPPGGLSGRSDQH
310	AVGLLAPPGGLSGRSDTH
338	AVGLLAPPGGLSGRSDYH
339	AVGLLAPPGGLSGRSANI
340	AVGLLAPPGGLSGRSDNI
312	AVGLLAPPGGLSGRSANP
311	AVGLLAPPGGLSGRSDNP
299	AVGLLAPPSGRSANPRG
323	AVGLLAPP
324	AQNLLGMV
325	QNQALRMA
326	LAAPLGLL
327	STFPFGMF
328	ISSGLLSS
329	PAGLWLDP
330	VAGRSMRP
331	VVPEGRRS
332	ILPRSPAF
333	MVLGRSLL
334	VAGRSMRP
335	QGRAITFI
336	SPRSIMLA
337	SMLRSMPL
297	ISSGLLSGRSDNH
300	ISSGLLSGRSDDH
301	ISSGLLSGRSDIH
302	ISSGLLSGRSDQH
303	ISSGLLSGRSDTH
341	ISSGLLSGRSDYH

[0138]

342	ISSGLLSGRSANI
343	ISSGLLSGRSDNI
305	ISSGLLSGRSANP
304	ISSGLLSGRSDNP
298	ISSGLLSGRSANPRG

[0139]

[0140]

차폐 모이어티

[0141]

본원에 제공된 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 차폐 모이어티 (MM)를 포함한다. 일부 실시양태에서, MM은 항-CTLA-4 항체에 커플링되거나 또는 달리 부착된 아미노산 서열이고, 항-CTLA-4 항체가 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 능력을 MM이 감소시키도록 활성화가능한 항-CTLA-4 항체 구축물 내에 위치한다. 일부 실시양태에서, MM은 항원 결합 도메인에 특이적으로 결합한다. 적합한 MM은 다양한 공지된 기술 중 임의의 것을 사용하여 확인된다. 예를 들어, 펩티드 MM은 미국 특허 출원 공개 번호 2009/0062142 (Daugherty et al.) 및 2012/0244154 (Daugherty et al.)에 기재된 방법을 사용하여 확인되고, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0142] 일부 실시양태에서, MM은 YV01 내지 YV66으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 하기 표 4로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0143] 표 4: 항-CTLA4 차폐 모이어티 (MM)

서열 식별자	MM 서열	서열 식별자	MM 서열
1	DFSC LHSMY NVCLDP	147	EHCDVWMFGFNLCPY
2	QPCAQMYGYSMCPHT	148	EPCDYWMFGVNLCPY
3	LHCRTQMYGYNLCPY	149	EQCTMWMYGFNLCPY
4	LHCRTQLYGYNLCPY	150	ESACSLRMYEVCLQP
5	CTYSFFNVC	151	ESCASMYGYSMCPRT
6	CAQMYGYSMC	152	ESCSYWMFGYNLCPY
7	CPNHPMC	153	FSNTCPHHPMCYDYR
8	GTACTYSFFNVCLDP	154	FWNTCPHHPMCHDYK
9	FGTACPNHPMCHDWQ	155	FYQNCYPPTWCSMFS
10	SACAYWMFGVNLCPY	156	GECSYWMFGYNLCPY
11	CRTQLYGYNLC	157	GGSCMYFFNICLDP
12	CRTQIYGYNLC	158	GGSCVYVMY NVCLDP
13	LHCRTQIYGYNLCPY	159	GHCLMHMYGYNLCPK
14	CPNHPMCHDWQ	160	GHCRM MYEMTLCPR
15	GTACPNHPMCHDWQ	161	GISCVHIMFNCLDP
16	CAYWMFGVNLCPY	162	GLCVMYMFGVNLCPY
17	QECHLYMYGVNLCPY	163	GSCDYWMFGYNLCPY

[0144]

18	CHLYMYGVNLCPY	164	GSYCMYVMYNVCLDP
19	GQCQFYMFYGNLCPY	165	GTKCIYSFYNVCLDP
20	LSTCMYSFFNVCLDP	166	GTSTCPYHPMCHDYR
21	CLHSMYNVCLDP	167	GTTCTYSFFNVCLDP
22	CLHSMYNVCLDP	168	GVCHFFMYGVSMCPA
23	CLHSLYNVCLDP	169	GVPCWYSMYNVCLDP
24	CLHSAYNVCLDP	170	GVSCMYSMFNICLDP
25	CMYSFFNVCLDP	171	HAKCVYSFFNVCLDP
26	CMYSFFNVC	172	HDSCMYSMYNFCLDP
27	QPCAQMYGYSMC	173	HGNTCPNHMPCHDYQ
28	CAQLYGYSMCPHT	174	HKGCLYSFYNICLDP
29	CAQMYGYSMCAHT	175	HKGCLYSFYNVCLDP
30	CAQMYGYSMCPAT	176	HLSCMYIMYNVCLDP
31	CAQMYGYSMCPHT	177	HSSCIYSMFNVCLDP
32	CPNHPLCHDWQ	178	HTNMCPYHPMCYDYK
33	CPNHMPCADWQ	179	HTPCTYSFFNVCLDP
34	CPNHMPCHAWQ	180	IMNTCPYHPMCHDYQ
35	CPNHMPCHDAQ	181	IVPCTYMMFVCLQP
36	CPNHMPCHDWA	182	KKCDYWFYGVNLCPY
37	GTACPNHPMC	183	KNTCVYSFFNVCLDP
38	LHCRTQLYGYNLC	184	KPCAQMYGYSMCPHP
39	CRTQLYGYNLCPY	185	KPSCMYSFFNVCLDP
40	CRTQLYGYNLCAY	186	KRPCMYSFYNVCLDP
41	CRTQLYGYNLCPA	187	KTSCMYSFYNICLDP
42	FGTACPNHPLCHDWQ	188	KTTCTYSFFNVCLDP
43	CPNHPLCHDFQ	189	LDCQMYWWFGACGDM
44	CPNHPLCHDYQ	190	LHCAIYMYGYNLCPF
45	CPNHPLCPY	191	LHCPFQMYGYNLCPH
46	CPNHPLCPA	192	LHCSMYMYGFNLCPN
47	CMYSFFNVCYP	193	RECMAYMYGYNLCPY
48	CMYSFFNVCYA	194	RHCQMHMFGYDLCPY
49	CLYSFFNVCYP	195	LIHCRYVMYGMCLCP
50	CLYSFFNVCYA	196	LLPCEVMGSPRCKHD
51	FGAACPNHPICHDWQ	197	LPCHAYMYGYSLCPY
52	FGAACPNHPLCHDWQ	198	LPCLAYMYGVNLCPN
53	FGAACPNHPMCHDAQ	199	LPCMAYMFGFNLCPH
54	CLHSAYNACLDP	200	LPCNFHMFGFNLCPY
55	CAHSAYNVCLDP	201	LQCAMYMYGYNLCPY
56	CLHSAYNVCADP	202	LSSCTYSFFNVCLDP
57	CLHSAYNVCLAP	203	LTCPFQMYGYNLCPY
58	CLHSAYNVCLDA	204	LTSQCSPWYWCQIYD
59	KNTCTYVMYNVCLDP	205	LYCPYMMYGYNLCPY
60	YISDCPYHPMCHDYQ	206	LYHCTYSFYNVCLDP
61	FRNTCPYHPMCHDYR	207	LYRCIYSFYNVCLDP
62	RECHMWMFGVNLCPY	208	MGCSMRMWGMELCPE
63	AVCHMYMYGYNLCPF	209	MKCDYWLYGYNLCPY
64	RSCPQMYGYSMCPHT	210	MNHCTLHMYNICMDP
65	QPCAQMFYGYSMCPHT	211	MNPECPHHPMCHNSN
66	TAKCTYSFFNVCLDP	212	MPACTYSFFNICLDP
67	DFSCLYSMYNVCLDP	213	MPQCHVIMYNLCLDP
68	DVSCMYMMYNFCLDP	214	MSTCTYSFFNVCLDP

[0145]

69	CPNHPMC	215	MTCNYWFYGVNLCPY
70	CMYSFFNVCPY	216	MYCHQSMFGFRMCPD
71	CMYSFFNVCPA	217	NACAQMYGYSMCPHT
72	CTYSFFNVCPY	218	NDCDISMFDQSLCPY
73	CTYSFFNVCPA	219	NFSCVYVMFNVCLDP
74	GFPCMYSMFNVCLDP	220	NFTCALTMYEVCCLDP
75	GLSCMYSMYGYCLDP	221	NLCHAFMFGFNLCPY
76	IPCDYWMFGVNLCPY	222	NLNNCPHPMCHDYQ
77	QVCHAYMYGYNLCPY	223	NPPCMYSFFNICLDP
78	RMYCTYSFYNVCLDP	224	NSACTYSFFNVCLDP
79	ALSCMYIMYNVCLDP	225	NVCTVSMFVMLCPS
80	DFSCMYVMFNVCLDP	226	PACATLMYSVPLCPA
81	DFSCVYSMFNVCLDP	227	PAPCMYSFYNVCLDP
82	DMNTCPNHMPCYDYR	228	PLCAEMYGYSMCPHN
83	DMNTCPRHPMCHDYH	229	PQCHLYMYGYNLCPY
84	DSRCMYVMYNVCLDP	230	PRPCMYSFYNVCLDP
85	EHLCTYSFYNVCLDP	231	QHCPFQMYGYNLCPY
86	ELSCVYSMFGFCLDP	232	QHCQMFMFGYNLCPY
87	FTNCPYHPMCHDYL	233	QHSCMYSFFNVCLDP
88	GFSCYIMYDVCLDP	234	QKCHSYLYGVNLCPY
89	GSSCMYSMYNVCLDP	235	QKCNMFMFGYNLCPY
90	HFSCMYIMYNVCLDP	236	QMNDCPNHMCHDYH
91	LHCGMWMFGVNLCPK	237	QPCAQMYGYSMCPAT
92	LPCQMWMFGHNLCPH	238	QPCAQMYGYSMCPRT
93	LPCTMYMYGYNLCPY	239	RECHFFFYGVNLCPY
94	LTCHHWMFGVNLCPY	240	LNCGMFMYGYNLCPY
95	NFSCMYSMFNVCLDP	241	RLCTSYMFGYNLCPO
96	NNHCMYSFFNICLDP	242	RLSCMYSMFNVCLDP
97	NRSCMYIMYNVCLDP	243	RNCPFVMFVNLCPY
98	NSCTMFMFGVNLCPY	244	RNGCMYSFFNVCLDP
99	NTCELYMFGVNLCPY	245	RNGCVYSFFNVCLDP
100	QHCDMWMFGYNLCPY	246	RPCHLYMFGYNLCPD
101	QHCPMYMFGYNLCPF	247	RPCHSYMYGINLCPY
102	QVCHIOMYGFDLCPH	248	RSCDMIMFGFNLCPY
103	RACDYWMYGVNLCPY	249	RSCPMWFYGVNLCPY
104	RQCHMQMFGYDLCPF	250	RSTVCFYDFCGPWER
105	SGSCLYSFYNVCLDP	251	RTCHFMYMYGVNLCPY
106	SNGCTYSFFNVCLDP	252	RTCSMVFMFGVNLCPY
107	STCAQMYGYSMCPH	253	SGKCTYSFFNVCLDP
108	SYKCLYSFYNVCLDP	254	SIVCDLYWEATCLRP
109	VLYCTYVMYNVCLDP	255	SLSCTYSFFNICLDP
110	VNCGMWMFGYNLCPK	256	SMNTCPYHPMCFDYK
111	YGSCLYSFYNICLDP	257	SQCWMWMYGYNLCPK
112	YPCAQMYGYSMCPHT	258	SSSCMYSFFNVCLDP
113	AACDLWMFGVNLCPY	259	STACTYSFYNVCLDP
114	AFCTLAPYNQACIAN	260	STCAQMYGYSMCPHT
115	AGSCLYSMYNVCLDP	261	STRCVYSFYNVCLDP
116	ALCENTMYGYHLCPW	262	TACGAWMFGVNLCPY
117	ALSCMYIMYGVCLDP	263	TGACMYSFYNVCLDP
118	APVCDVLMFGFCMQP	264	TLSCMYSMYNVCLDP
119	AQVCSIMMYGTCLMP	265	TSCTVTMYQISMCPY

[0146]

120	ASTCMYSFYNVCLDP	266	VGGCRHSFYNVCLDP
121	AVCEFWMFGFNLCYPY	267	VHCQMYMYGYNLCYPY
122	DANTCPNHPMCYDYH	268	VHNCMYSFFNVCLDP
123	DFSCIYIMFDVCLDP	269	VMCKLHMYGIPVCPK
124	DFSCMYVVMYGFCLDP	270	VNFCNYSMYGICLLP
125	DFTCMYSMYNVCLDP	271	VNFCYACYCMSCVFS
126	DFTCTYSMYNVCLDP	272	VNQCYSFFNVCLDP
127	DHYCTYIMYSICLDP	273	VPCPFHMFGYNLCYPY
128	DICTNFMFGVNLCPY	274	VRCQMWMYGFNLCPH
129	DINTCPYHPMCHDYH	275	VRPCTYSFFNVCLDP
130	DKNTCPLHPMCHDYR	276	VSGCTYSFFNICLDP
131	DMNMCNHPMCHDWH	277	YCSSWDTMTIPACNN
132	DMNSCPNHPMCHDYH	278	YDCDLSMFGIEMCPQ
133	DMNSCPNHPMCYDYR	279	YGNTCPFHPMCHDYK
134	DMNTCPNHPMCFDYR	280	YGYCMYSFFNVCLDP
135	DMNTCPNHPMCHDFQ	281	YHCTMHMFGYNLCPF
136	DMNTCPNHPMCHDYR	282	YMNTCPNHPMCFDYQ
137	DMNTCPNHPMCYDYH	283	YMNTCPYHPMCHDYL
138	DMNTCPNHPMCYDYK	284	YMNTCPYHPMCHDYR
139	DMSTCPNHPMCHDYM	285	YNNCTYSFFNVCLDP
140	DRNMCPYHPMCYDYR	286	YPGCQYSFFNVCLDP
141	DSCAFMMFGVNLCPY	287	YRSCTHIMYNVCLDP
142	DSCRSVFDVMVNCWN	288	YSFCDMLMYDVCLVP
143	DTPNCPHHPMCHNHM	289	YSIDCGLSWWCGGMT
144	DVSCLYVMYSVCLDP	290	YSTTCPYHPMCHDYH
145	DWCASMMFGYNLCYPY	291	YVNTCPHHPMCHDYH
146	EFSCMYSMFNVCLDP	292	YVNTCPYHPMCHDYN

[0147]

[0148]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 MM을 포함하는 활성화가능한 항-CTLA-4 항체의 표적에 대한 K_d 는 MM에 의해 변형되지 않은 AB 또는 모 AB의 표적에 대한 K_d 보다 적어도 2, 3, 4, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1,000배 더 크거나, 또는 5-10, 10-100, 10-200, 10-500, 10-1,000배 더 크다.

[0149]

일부 실시양태에서, MM은 활성화가능한 항체의 천연 결합 파트너가 아니다. 일부 실시양태에서, MM은 활성화가능한 항체의 임의의 천연 결합 파트너와 상동성을 전혀 또는 실질적으로 전혀 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 활성화가능한 항체의 임의의 천연 결합 파트너와 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 또는 80% 이하로 동일하다. 일부 실시양태에서, MM은 활성화가능한 항체의 임의의 천연 결합 파트너와 50%, 25%, 20%, 또는 10% 이하로 동일하다. 일부 실시양태에서, MM은 인간 CTLA-4와 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 또는 80% 이하로 동일하다. 일부 실시양태에서, MM은 인간 CTLA-4와 50%, 25%, 20%, 또는 10% 이하로 동일하다.

[0150]

예시적인 활성화가능한 항-CTLA-4 항체

[0151]

본원에 기재된 특정한 항체는 표 2-6에 제공된 차폐 모이어티, 절단가능한 모이어티, 경쇄 가변 도메인 (VL) (또는 상응하는 CDR), 및 중쇄 가변 도메인 (VH) (또는 상응하는 CDR)의 임의의 조합을 포함하는 활성화가능한 항-CTLA-4 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 차폐 모이어티로서 YV01 (서열식별번호: 1), 절단가능한 모이어티로서 LSGRSDNH (서열식별번호: 313), 및 이필리무맙의 경쇄 가변 도메인 (VL) (서열식별번호: 344)을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 차폐 모이어티로서 YV01 (서열식별번호: 1), 절단가능한 모이어티로서 ISSGLSGRSDNH (2001) (서열식별번호: 297), 및 이필리무맙의 경쇄 가변 도메인 (VL)의 CDR (각각 서열식별번호: 560, 561, 및 562)을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙의 중쇄 가변 도메인 (VH) (서열식별번호: 345) 또는 단지 상응하는 CDR (서열식별번호: 557, 558, 및 559)을 포함한다.

[0152]

일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4는 차폐 모이어티로서 YV39 (서열식별번호: 39), 및 절단가능한 모이어티로서 ISSGLSGRSDNP ("2011") (서열식별번호: 304), 및 이필리무맙의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 (각각 서열식별번호: 345 및 344)을 포함하며, 여기서 MM 및 CM은 MM-CM-VL 배열로 VL에 연결된다.

[0153]

일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 신호 펩티드를 포함한다. 신호 펩티드는 스페이스에 의해 활성화가능한 항-CTLA-4 항체에 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, 스페이스는 신호 펩티드의 부재 하에 활성화가능한 항체에 접합된다. 일부 실시양태에서, 스페이스는 활성화가능한 항체의 MM에 직접 연결된다. 일부 실시양태에서, 스페이스는 아미노산 서열 QGQSGS (서열식별번호: 546)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 N-말단에서 C-말단으로 "스페이스-MM-CM-VL" 또는 "스페이스-MM-CM-AB"의 구조적 배열로 MM 서열

CRTQLYGYNLCPY (YV39) (서열식별번호: 39)에 직접 연결된 서열 QGQSGS (서열식별번호: 546)의 스페이서를 포함한다.

[0154] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 MM과 CM 사이에 링커 펩티드 (LP)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 CM과 항체 또는 그의 항원 결합 도메인 (AB) 사이에 링커 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 제1 링커 펩티드 (LP1) 및 제2 링커 펩티드 (LP2)를 포함하며, 여기서 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 N-말단에서 C-말단으로 하기: MM-LP1-CM-LP2-AB와 같은 구조적 배열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체의 경쇄는 N-말단에서 C-말단으로 하기: MM-LP1-CM-LP2-VL과 같은 구조적 배열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 2개의 링커 펩티드는 서로 동일할 필요가 없다. 본원에 개시된 바와 같은 활성화가능한 항-CTLA-4 항체와 함께 사용될 수 있는 링커 펩티드의 예가 미국 특허 공개 번호 2016/0193332 및 국제 공개 번호 WO 2016/149201, 상기 동일 문헌에 제공된다.

[0155] 개시내용은 또한 비-프로테아제 절단가능한 링커를 통해 항체의 경쇄에 연결된 MM을 포함하는 변형된 항-CTLA-4 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비-프로테아제 절단가능한 링커는 서열식별번호: 570에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 변형된 항-CTLA-4 항체는 YV39 및 비-프로테아제 절단가능한 링커를 포함하는 경쇄를 갖는다. 일부 실시양태에서, 변형된 항-CTLA-4 항체의 경쇄는 하기 아미노산 서열을 포함한다:

QGQSGSCRTQLYGYNLCPYGGGSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSEIVLT
QSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSR
ATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKV
EIKRTVAAPSVMFIPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 530) 또는

CRTQLYGYNLCPYGGGSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSEIVLTQSPGTL
SLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPD
RFGSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIKRTV
AAPSVMFIPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC (SEQ ID NO: 531)

[0156] 본원에 기재된 조성물에서 사용하기에 적합한 링커는 일반적으로, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체의 가요성을 제공하여 활성화가능한 항체의 표적에 대한 결합의 역제를 용이하게 하는 것이다. 이러한 링커는 일반적으로 가요성 링커로 지칭된다 (또한 본원에서 링커 펩티드로 지칭됨). 적합한 링커는 용이하게 선택될 수 있고, 임의의 적합한 상이한 길이, 예컨대 1개 아미노산 (예를 들어, Gly) 내지 20개 아미노산, 2개 아미노산 내지 15개 아미노산, 3개 아미노산 내지 12개 아미노산, 4개 아미노산 내지 10개 아미노산, 5개 아미노산 내지 9개 아미노산, 6개 아미노산 내지 8개 아미노산, 또는 7개 아미노산 내지 8개 아미노산일 수 있고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 아미노산 길이일 수 있다.

[0158] 예시적인 가요성 링커는 글리신 중합체 (G)_n, 글리신-세린 중합체 (예를 들어 (GS)_n, (GSGGS)_n (GSGGS는 서열식별번호: 534임) 및 (GGGS)_n (GGGS는 서열식별번호: 535임) 포함, 여기서 n은 적어도 1의 정수임), 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체, 및 관련 기술분야에 공지된 다른 가요성 링커를 포함한다. 글리신 및 글리신-세린 중합체는 상대적으로 비구조화되고, 따라서 성분 사이에서 중성 테더로서의 역할을 할 수 있다. 글리신은 심지어 알라닌보다 유의하게 더 많이 phi-psi 공간에 접근하고, 보다 긴 측쇄를 갖는 잔기보다 훨씬 덜 제한된다 (문헌 [Scheraga, Rev. Computational Chem. 11173-142 (1992)] 참조). 예시적인 가요성 링커는 Gly-Gly-Ser-Gly (서열식별번호: 536), Gly-Gly-Ser-Gly-Gly (서열식별번호: 537), Gly-Ser-Gly-Ser-Gly (서열식별번호: 538), Gly-Ser-Gly-Gly-Gly (서열식별번호: 539), Gly-Gly-Gly-Ser-Gly (서열식별번호: 540), Gly-Ser-Ser-Ser-Gly (서열식별번호: 541) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 통상의 기술자는 목적하는 활성화가능한 항체 구조를 제공하기 위해, 링커가 가요성 링커, 뿐만 아니라 덜 가요성인 구조를 부여하는 1개 이상의 부분을 포함할 수 있도록 활성화가능한 항체의 설계가 전체적으로 또는 부분적으로 가요성인 링커를 포함할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0159] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙의 VL 및 VH (또는 상응하는 CDR) 및 하기 표 5에 제공된 MM 및 CM의 조합을 포함하며, 2열의 임의의 MM은 4열의 임의의 CM과 조합될 수 있다.

[0160] 표 5. 활성화가능한 항-CTLA-4 항체 조합

SEQ ID NO.	차폐 모이어티 (MM)	SEQ ID NO.	절단가능한 모이어티 (CM)
1	(YV01) DFSCLSHSMYNVCLDP	313	LSGRSDNH
2	(YV02) QPCAQMYGYSMCPHT	314	LSGRSANPRG
3	(YV03) LHCRTQMYGYNLCPY	315	TGRGPSWV
4	(YV04) LHCRTQLYGYNLCPY	316	PLTGRSGG
5	(YV05) CTYSFFNVC	317	TARGPSFK
6	(YV06) CAQMYGYSMC	318	NTLSGRSENHSG
7	(YV07) CPNHPMC	319	NTLSGRSGNHGS
8	(YV08) GTACTYSFFNVCLDP	320	TSTSGRSANPRG
9	(YV09) FGTACPNHPMCHDWQ	321	TSGRSANP
10	(YV10) SACAYWMFGVNLCPY	322	VHMPLGFLGP
11	(YV11) CRTQLYGYNLC	323	AVGLLAPP
12	(YV12) CRTQIYGYNLC		
13	(YV13) LHCRTQIYGYNLCPY		

[0161]

14	(YV14) CPNHPMCHDWQ	324	AQNLLGMV
15	(YV15) GTACPNHPMCHDWQ	325	QNQALRMA
16	(YV16) CAYWMFGVNLCPY	326	LAAPLGLL
17	(YV17) QECHLYMYGVNLCPY	327	STFPFGMF
18	(YV18) CHLYMYGVNLCPY	328	ISSGLSS
19	(YV19) GQCQFYMFYGNLCPY	329	PAGLWLDP
20	(YV20) LSTCMYSFFNVCLDP	330	VAGRSMRP
21	(YV21) CLHSMYNVCLDP	331	VVPEGRRS
22	(YV22) CLHSMYNVVC	332	ILPRSPAF
23	(YV23) CLHSLYNVCLDP	333	MVLGRSLL
24	(YV24) CLHSAYNVCLDP	334	VAGRSMRP
25	(YV25) CMYSFFNVCLDP	335	QGRAITFI
26	(YV26) CMYSFFNVC	336	SPRSIMLA
27	(YV27) QPCAQMYGYSMC	337	SMLRSMPL
28	(YV28) CAQLYGYSMCPHT	297	ISSGLSGRSDNH
29	(YV29) CAQMYGYSMCAHT	300	ISSGLSGRSDDH
30	(YV30) CAQMYGYSMCPAT	301	ISSGLSGRSDIH
31	(YV31) CAQMYGYSMCPHT	302	ISSGLSGRSDQH
32	(YV32) CPNHPLCHDWQ	303	ISSGLSGRSDTH
33	(YV33) CPNHPMCADWQ	341	ISSGLSGRSDYH
35	(YV34) CPNHPMCHAWQ	342	ISSGLSGRSANI
35	(YV35) CPNHPMCHDAQ	343	ISSGLSGRSDNI
36	(YV36) CPNHPMCHDWA	305	ISSGLSGRSANP
37	(YV37) GTACPNHPMC	304	ISSGLSGRSDNP
38	(YV38) LHCRTQLYGYNLC	298	ISSGLSGRSANPRG
39	(YV39) CRTQLYGYNLCPY	306	AVGLLAPPGGLSGRSDNH
40	(YV40) CRTQLYGYNLCAY	307	AVGLLAPPGGLSGRSDDH
41	(YV41) CRTQLYGYNLCPA	308	AVGLLAPPGGLSGRSDIH
42	(YV42) FGTACPNHPLCHDWQ	309	AVGLLAPPGGLSGRSDQH
43	(YV43) CPNHPLCHDFQ	310	AVGLLAPPGGLSGRSDTH
44	(YV44) CPNHPLCHDYQ	338	AVGLLAPPGGLSGRSDYH
45	(YV45) CPNHPLCPY	339	AVGLLAPPGGLSGRSANI
46	(YV46) CPNHPLCPA	340	AVGLLAPPGGLSGRSDNI
47	(YV47) CMYSFFNVCYP	312	AVGLLAPPGGLSGRSANP
48	(YV48) CMYSFFNVCYA	311	AVGLLAPPGGLSGRSDNP
49	(YV49) CLYSFFNVCYP	299	AVGLLAPPGGLSGRSANPRG
50	(YV50) CLYSFFNVCYA		
51	(YV51) FGAACPNNHPICHDWQ		
52	(YV52) FGAACPNNHPLCHDWQ		
53	(YV53) FGAACPNNHPMCHDAQ		
54	(YV54) CLHSAYNACLDP		
55	(YV55) CAHSAYNVCLDP		
56	(YV56) CLHSAYNVCLADP		
57	(YV57) CLHSAYNVCLAP		
58	(YV58) CLHSAYNVCLDA		
59	(YV60) KNTCTYVMYNVCLDP		
60	(YV61) YISDCPYHPMCHDYQ		
61	(YV62) FRNTCPYHPMCHDYR		
62	(YV63) RECHMWYMFYGNLCPY		
63	(YV64) AVCHMYMYGYNLCPF		
64	(YV65) RSCPQMYGYSMCPHT		
65	(YV66) QPCAQMYGYSMCPHT		

[0162]

[0163] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 하기 표 6에 제공된 MM 및 CM의 특정 조합을 포함한다.

[0164] 표 6. 예시적인 활성화가능한 항-CTLA-4 항체 조합

조합 번호	차폐 모이어티(MM)	절단가능한 모이어티(CM)
1	CRTQLYGYNLCPY (SEQ ID NO: 39)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
2	CRTQLYGYNLCPY (SEQ ID NO: 39)	ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO: 304)
3	CRTQLYGYNLCPY (SEQ ID NO: 39)	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 305)
4	CRTQLYGYNLCPY (SEQ ID NO: 39)	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 302)
5	CRTQLYGYNLCPY (SEQ ID NO: 39)	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 300)
6	CRTQLYGYNLCPY (SEQ ID NO: 39)	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 303)
7	LHCRTQMYGYNLCPY (SEQ ID NO: 3)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
8	LHCRTQMYGYNLCPY (SEQ ID NO: 3)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
9	LHCRTQMYGYNLCPY (SEQ ID NO: 3)	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 300)
10	LHCRTQMYGYNLCPY (SEQ ID NO: 3)	ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 301)
11	LHCRTQMYGYNLCPY (SEQ ID NO: 3)	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 302)
12	LHCRTQMYGYNLCPY (SEQ ID NO: 3)	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 303)
13	CAQMYGYSMC (SEQ ID NO: 06)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
14	CAQMYGYSMC (SEQ ID NO: 06)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
15	FGTACPNNHPMCHDWQ (SEQ ID NO: 09)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
16	FGTACPNNHPMCHDWQ (SEQ ID NO: 09)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
17	CLHSLYNVCLDP (SEQ ID NO: 23)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
18	CLHSLYNVCLDP (SEQ ID NO: 23)	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 300)
19	CLHSLYNVCLDP (SEQ ID NO: 23)	ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 301)
20	CLHSLYNVCLDP (SEQ ID NO: 23)	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 302)

[0165]

21	CLHSLYNVCLDP (SEQ ID NO: 23)	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 303)
22	CLHSLYNVCLDP (SEQ ID NO: 23)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
23	CLHSAYNVCLDP (SEQ ID NO: 24)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
24	CLHSAYNVCLDP (SEQ ID NO: 24)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
25	QPCAQMYGYSMC (SEQ ID NO: 27)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
26	QPCAQMYGYSMC (SEQ ID NO: 27)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
27	CAQMYGYSMCAHT (SEQ ID NO: 29)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
28	CAQMYGYSMCAHT (SEQ ID NO: 29)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
29	CPNHPLCHDWQ (SEQ ID NO: 32)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
30	CPNHPLCHDWQ (SEQ ID NO: 32)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
31	CPNHMCAWQ (SEQ ID NO: 33)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
32	CPNHMCAWQ (SEQ ID NO: 33)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
33	CPNHMCHDAQ (SEQ ID NO: 35)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
34	CPNHMCHDAQ (SEQ ID NO: 35)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
35	CRTQLYGYNLCPY (SEQ ID NO: 39)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
36	CRTQLYGYNLCPA (SEQ ID NO: 41)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
37	CRTQLYGYNLCPA (SEQ ID NO: 41)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
38	FGAACPNHPICHDWQ (SEQ ID NO: 51)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
39	FGAACPNHPICHDWQ (SEQ ID NO: 51)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
40	FGAACPNHPLCHDWQ (SEQ ID NO: 52)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
41	FGAACPNHPLCHDWQ (SEQ ID NO: 52)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
42	FGAACPNHPMCHDAQ (SEQ ID NO: 53)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
43	FGAACPNHPMCHDAQ (SEQ ID NO: 53)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
44	CLHSAYNACLDP (SEQ ID NO: 54)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)

[0166]

45	CLHSAYNACLDP (SEQ ID NO: 54)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
46	CAHSAYNVCLDP (SEQ ID NO: 55)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
47	CAHSAYNVCLDP (SEQ ID NO: 55)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
48	CLHSAYNVCADP (SEQ ID NO: 56)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
49	CLHSAYNVCADP (SEQ ID NO: 56)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
50	CLHSAYNVCLAP (SEQ ID NO: 57)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
51	CLHSAYNVCLAP (SEQ ID NO: 57)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
52	CLHSAYNVCLDA (SEQ ID NO: 58)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
53	CLHSAYNVCLDA (SEQ ID NO: 58)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
54	YISDCPYHPMCHDYQ (SEQ ID NO: 60)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
55	FRNTCPYHPMCHDYR (SEQ ID NO: 61)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
56	AVCHMYMYGYNLCPF (SEQ ID NO: 63)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
57	RSCPQMYGYSMCPHT (SEQ ID NO: 64)	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 305)
58	QPCAQMFGYSMCPHT (SEQ ID NO: 65)	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 305)

[0167]

[0168]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 또한 활성화가능한 항체에 접합된 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합된 작용제는 치료제, 예컨대 항신생물제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 활성화가능한 항체의 탄수화물 모이어티에 접합되며, 바람직하게는 여기서 탄수화물 모이어티는 항체 또는 활성화가능한 항체 내 항원-결합 단편의 항원-결합 영역의 외부에 위치한다. 일부 실시양태에서, 작용제는 항체 또는 활성화가능한 항체 내 항원-결합 단편의 숄프히드릴 기에 접합된다. 일부 실시양태에서, 작용제는 항체 또는 활성화가능한 항체 내 항원-결합 단편의 아미노 기에 접합된다. 일부 실시양태에서, 작용제는 항체 또는 활성화가능한 항체 내 항원-결합 단편의 카르복실산 기에 접합된다.

[0169]

일부 실시양태에서, 작용제는 세포독성제 예컨대 독소 (예를 들어, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적 활성 독소 또는 그의 단편) 또는 방사성 동위원소 (즉, 방사성접합체)이다.

[0170]

일부 실시양태에서, 접합된 활성화가능한 항체는 부위-특이적 접합을 위해 활성화가능한 항체 서열에 삽입되거나 또는 달리 포함된 변형된 아미노산 서열을 통해 변형될 수 있다. 이들 변형된 아미노산 서열은 접합된 활성화가능한 항-CTLA-4 항체 내에서 접합된 작용제의 배치 및/또는 투여량 제어를 가능하게 하도록 설계된다. 예를 들어, 활성화가능한 항체는, 반응성 티올 기를 제공하고, 단백질 폴딩 및 어셈블리에 부정적인 영향을 미치지 않고, 또한 항원 결합을 변경시키지 않는 경쇄 및 중쇄 상의 위치에 시스테인 치환이 포함되도록 조작될 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적합한 접합 부위를 제공하기 위해, 활성화가능한 항체 내에 1 개 이상의 비-천연 아미노산 잔기가 포함되거나 또는 달리 도입되도록 조작될 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 활성화가능한 항체 서열 내에 효소적으로 활성화가능한 펩티드 서열이 포함되거나 또는 달리 도입되도록 조작될 수 있다.

[0171]

일부 실시양태에서, 작용제는 검출가능한 모이어티 예컨대, 예를 들어, 표지 또는 다른 마커이다. 예를 들어, 작용제는 방사성표지된 아미노산, 마킹된 아비딘에 의해 검출될 수 있는 1종 이상의 비오티닐 모이어티 (예를 들어, 광학 또는 비색 방법에 의해 검출될 수 있는 형광 마커 또는 효소적 활성을 함유하는 스트렙타비딘), 1종 이상의 방사성동위원소 또는 방사성핵종, 1종 이상의 형광 표지, 1종 이상의 효소적 표지, 및/또는 1종 이상의 화학발광 작용제이거나, 또는 이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 모이어티는 링커 분자에 의해 부착된다.

[0172]

항체 및 세포독성제의 접합체는 다양한 이관능성 단백질-커플링제 예컨대 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티올) 프로피오네이트 (SPDP), 이미노티올란 (IT), 이미도에스테르의 이관능성 유도체 (예컨대 디메틸 아디프이미테이트 HCL), 활성 에스테르 (예컨대 디숙신이미딜 수베레이트), 알데히드 (예컨대 글루타르알데히드), 비스-아지도 화

합물 (예컨대 비스 (p-아지도벤조일) 헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체 (예컨대 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트 (예컨대 툴루엔 2,6-디이소시아네이트), 및 비스-활성 플루오린 화합물 (예컨대 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 사용하여 제조된다. 예를 들어, 리신 면역독소는 문헌 [Vitetta et al., Science 238: 1098 (1987)]에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 탄소-14-표지된 1-이소티오시아네이트벤질-3-메틸디에틸렌 트리아민펜타아세트산 (MX-DTPA)은 항체의 방사성뉴클레오티드의 접합을 위한 예시적인 킬레이트화제이다. (W094/11026 참조).

[0173] 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 매우 다양한 가능한 모이어티가 본 발명의 생성된 항체에 커플링될 수 있다는 것을 인식할 것이다. (예를 들어, 문헌 ["Conjugate Vaccines", Contributions to Microbiology and Immunology, J. M. Cruse and R. E. Lewis, Jr (eds), Carger Press, New York, (1989)] 참조, 그의 전체 내용은 본원에 참조로 포함됨).

[0174] II. 항-CTLA-4 활성화가능한 항체의 사용

[0175] 활성화가능한 항-CTLA-4 항체를 포함하는 본 발명의 치료 제제는 이상 CTLA-4 발현 및/또는 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 포함하나 이에 제한되지 않는 질환 또는 장애를 예방하거나, 치료하거나 또는 달리 개선시키는데 사용된다. 예를 들어, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체를 포함하는 본 발명의 치료 제제는, 예를 들어 암에 걸린 대상체에서 내인성 면역 반응을 강화시켜 그에 의해 대상체를 치료하는 암 면역요법으로서 사용되며, 이러한 방법은 상기 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 임의의 활성화가능한 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함한다.

[0176] 개시내용의 면역요법 방법을 사용하여 치료될 수 있는 암의 예는 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 유방암, 폐암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종, 신암, 자궁암, 난소암, 결장직장암, 결장암, 직장암, 항문부암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연부 조직 육종, 요도암, 음경암, 혈액 악성 종양, 소아기 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우 암종, 중추 신경계 (CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척수축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피양암, 편평 세포암, 석면에 의해 유발된 것을 포함한 환경적으로 유발된 암, 전이성 암 및 상기 암의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 MEL, RCC, 편평 NSCLC, 비-편평 NSCLC, CRC, CRPC, 두경부의 편평 세포암종, 및 식도, 난소, 위장관 및 유방의 암종으로부터 선택된다. 본 방법은 또한 전이성 암의 치료에 적용가능하다.

[0177] 다른 암은 예를 들어 다발성 골수종, B-세포 림프종, 호지킨 림프종/원발성 종격 B-세포 림프종, 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 림프종, 만성 골수 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 여포성 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 면역모세포성 대세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종, 외투 세포 림프종, 급성 림프모구성 백혈병, 균상 식육종, 역형성 대세포 림프종, T-세포 림프종, 및 전구체 T-림프모구성 림프종, 및 상기 암의 임의의 조합을 포함한 혈액 악성종양을 포함한다.

[0178] 증가된 단백질분해는 암의 특징인 것으로 공지되어 있다. (예를 들어, 문헌 [Affara N I, et al. "Delineating protease functions during cancer development." Methods Mol Biol. 539 (2009): 1-32] 참조). 종양의 진행, 침습 및 전이는 프로테아제가 연루된 여러 상호의존성 과정으로부터 발생한다. 이러한 과정은 미국 공개 번호 2016/0193332 A1에 일반적으로 기재되어 있고, 이는 그 전문이 포함된다.

[0179] 암 대상체를 치료하는 이들 방법의 일부 실시양태에서, 본 발명의 활성화가능한 항체, 예를 들어 활성화가능한 이필리무맙은 대상체에게 단독요법으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역조정 표적의 자극 또는 차단은 화학요법제 요법, 방사선, 수술, 호르몬 고갈 및 혈관신생 억제제를 포함한 표준 암 치료와 효과적으로 조합될 수 있다. 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 항신생물제에 (면역접합체로서) 연결될 수 있거나 또는 상기 작용제와 개별적으로 투여될 수 있다. 후자의 경우에 (개별 투여), 항체는 작용제 전에, 그 후에, 또는 그와 공동으로 투여될 수 있거나, 또는 다른 공지된 치료제와 공투여될 수 있다. 화학요법 약물은, 특히, 독소루비신 (아드리아마이신 (ADRIAMYCIN)®), 시스플라틴, 카르보플라틴, 블레오마이신 술페이트, 카르무스틴, 클로람부실 (류케란 (LEUKERAN)®), 시클로포스파미드 (시톡산 (CYTOXAN)®; 네오사르 (NEOSAR)®), 레날리도미드 (레블리미드 (REVLIMID)®), 보르테오미드 (벨케이드 (VELCADE)®), 텍사메타손, 미톡산트론, 에토포시드, 시타라빈, 벤다무스틴 (트레안다 (TREANDA)®), 리툭시맙 (리툭산 (RITUXAN)®), 이포스파미드, 빈크리스틴 (온코빈 (ONCOVIN)®), 플루다라빈 (플루다라 (FLUDARA)®), 탈리도미드 (탈로미드 (THALOMID)®), 알렘투주맙 (캄파트 (CAMPATH)®), 오파투무맙 (아르제라 (ARZERRA)®), 에베롤리무스 (아피니토르 (AFINITOR)®), 조르트레스 (ZORTRESS)®, 및 카르필조미드

(키프롤리스(KYPROLIS)TM)을 포함한다. 상이한 메카니즘을 통해 작동하는 항암제의 공투여는 약물에 대한 저항성의 발생 또는 종양 세포의 항원성의 변화를 극복하는 것을 도울 수 있다.

[0180] 본 발명의 활성화가능한 항-CTLA-4 항체, 예컨대 활성화가능한 이필리무맙은 또한, 다른 면역조절제, 예컨대 다른 면역조절 수용체 또는 그의 리간드에 대한 항체와 조합되어 사용될 수 있다. T 세포 반응을 조절하는 여러 다른 공동-자극 및 억제 수용체 및 리간드가 확인된 바 있다. 자극 수용체의 예는 유도성 T 세포 공동-자극제 (ICOS), CD137 (4-1BB), CD134 (OX40), CD27, 글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련 단백질 (GITR), 및 포진 바이러스 진입 매개체 (HVEM)를 포함하고, 반면에 억제 수용체의 예는 프로그램화된 사멸-1 (PD-1), 프로그램화된 사멸 리간드-1 (PD-L1), B 및 T 림프구 감쇠자 (BTLA), T 세포 이뮤노글로불린 및 뮤신 도메인-3 (TIM-3), 림프구 활성화 유전자-3 (LAG-3), 아데노신 A2a 수용체 (A2aR), 킬러 세포 렉틴-유사 수용체 G1 (KLRG-1), 자연 킬러 세포 수용체 2B4 (CD244), CD160, Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체 (TIGIT), 및 T 세포 활성화의 V-도메인 Ig 억제자 (VISTA)에 대한 수용체를 포함한다. 문헌 [Mellman et al. (2011) Nature 480:480; Pardoll (2012) Nat. Rev. Cancer 12: 252; Baitsch et al. (2012) PloS One 7:e30852].

[0181] 항-PD-1 항체 오피디보(OPDIVO)[®] (니블루맙) 및 키트루다(KEYTRUDA)[®] (렘브롤리주맙), 뿐만 아니라 항-PD-L1 항체 테센트릭(TECENTRIQ)[®] (아테졸리주맙)은 암의 치료에서의 사용에 대해 승인받았고, 이는 본 발명의 활성화가능한 항-CTLA-4 항체, 예를 들어 활성화가능한 이필리무맙과 조합될 수 있다. 이들 수용체 및 그의 리간드는, 면역 반응을 자극하거나 또는 그의 억제를 방지하여 그에 의해 종양 세포를 공격하도록 설계된 치료제를 위한 표적을 제공한다. 문헌 [Weber (2010) Semin. Oncol. 37:430; Flies et al. (2011) Yale J. Biol. Med. 84:409; Mellman et al. (2011) Nature 480:480; Pardoll (2012) Nat. Rev. Cancer 12:252]. 자극 수용체 또는 수용체 리간드는 효능제 작용체에 의해 표적화되는 반면에, 억제 수용체 또는 수용체 리간드는 차단제에 의해 표적화된다. 면역요법적 항종양 활성을 증진시키기 위한 가장 유망한 접근법은, 면역계를 조절하고, 측부 조직 손상을 최소화하기 위해 자기-관용을 유지하고 주변기관 조직에서 생리학적인 면역 반응의 지속시간 및 진폭을 조정하는데 중요한 많은 억제 신호전달 경로를 지칭하는, 소위 "면역 체크포인트"의 차단이다. 예를 들어 문헌 [Weber (2010) Semin. Oncol. 37:430; Pardoll (2012) Nat. Rev. Cancer 12:252]을 참조한다. 많은 면역 체크포인트가 리간드-수용체 상호작용에 의해 개시되기 때문에, 이는 항체에 의해 용이하게 차단될 수 있거나 또는 리간드 또는 수용체의 재조합 형태에 의해 조정될 수 있다.

[0182] 본 발명에 유용한 항-PD-1 항체

[0183] 관련 기술분야에 공지된 임의의 항-PD-1 항체가 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있다. 특히, 높은 친화도로 PD-1에 특이적으로 결합하는 다양한 인간 모노클로날 항체가 미국 특허 번호 8,008,449에 개시되어 있다. 미국 특허 번호 8,008,449에 개시된 각각의 항-PD-1 인간화 항체는 하기 특징 중 1종 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어 바이오센서 시스템을 사용한 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정된 바와 같이, 인간 PD-1에 1×10^{-7} M 이하의 K_D 로 결합함; (b) 인간 CD28, CTLA-4 또는 ICOS에 실질적으로 결합하지 않음; (c) 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T-세포 증식을 증가시킴; (d) MLR 검정에서 인터페론- γ 생산을 증가시킴; (e) MLR 검정에서 IL-2 분비를 증가시킴; (f) 인간 PD-1 및 시노물구스 원숭이 PD-1에 결합함; (g) PD-L1 및/또는 PD-L2가 PD-1에 결합하는 것을 억제함; (h) 항원-특이적 기억 반응을 자극함; (i) 항체 반응을 자극함; 및 (j) 생체내 종양 세포 성장을 억제함. 본 발명에서 사용가능한 항-PD-1 항체는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 상기 특징 중 적어도 1개, 일부 실시양태에서, 적어도 5개를 나타내는 모노클로날 항체를 포함한다.

[0184] 다른 항-PD-1 모노클로날 항체가, 예를 들어, 미국 특허 번호 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 및 8,354,509, 미국 공개 번호 2016/0272708, 및 PCT 공개 번호 WO 2012/145493, WO 2008/156712, WO 2015/112900, WO 2012/145493, WO 2015/112800, WO 2014/206107, WO 2015/35606, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2017/020291, WO 2017/020858, WO 2016/197367, WO 2017/024515, WO 2017/025051, WO 2017/123557, WO 2016/106159, WO 2014/194302, WO 2017/040790, WO 2017/133540, WO 2017/132827, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/106061에 기재되어 있고, 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0185] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니블루맙 (또한 "오피디보[®]"로도 공지됨; 이전에 5C4, BMS-936558, MDX-1106, 또는 ONO-4538로 지정됨), 렘브롤리주맙 (머크(Merck), 또한 "키트루다[®]", 람브롤리주맙, 및 MK-3475로도 공지됨. WO2008156712A1 참조), PDR001 (노파르티스(Novartis); WO 2015/112900 참조), MEDI-0680 (아스트라제네카(AstraZeneca); AMP-514; WO 2012/145493 참조), REGN-2810 (레게네론(Regeneron); WO 2015/112800 참조), JS001 (타이조우 준시 파르마(TAIZHOU JUNSHI PHARMA); 문헌 [Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)] 참조), BGB-A317 (베이진(Beigene); WO 2015/35606 및 US 2015/0079109 참조), INCSR1210

(SHR-1210; 지양수 행루이 메디신(Jiangsu Hengrui Medicine); WO 2015/085847; 문헌 [Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)] 참조), TSR-042 (ANB011; 테사로 바이오파마슈티칼(Tesaro Biopharmaceutical); WO2014/179664 참조), GLS-010 (WBP3055; 옥시(Wuxi)/하르빈 글로리아 파마슈티칼스(Harbin Gloria Pharmaceuticals); 문헌 [Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)] 참조), AM-0001 (아르모(Armo)), STI-1110 (소렌토 테라퓨틱스(Sorrento Therapeutics); WO 2014/194302 참조), AGEN2034 (아제누스(Agenus); WO 2017/040790 참조), 및 MGD013 (마크로제닉스(Macrogenics))으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0186] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙은 PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와의 상호작용을 선택적으로 방지하여, 항종양 T-세포 기능의 하향-조절을 차단하는 완전 인간 IgG4 (S228P) PD-1 면역 체크포인트 억제제 항체이다 (미국 특허 번호 8,008,449; Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56).
- [0187] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙이다. 펌브롤리주맙은 인간 세포 표면 수용체 PD-1 (프로그램화된 사멸-1 또는 프로그램화된 세포 사멸-1)에 대해 지시된 인간화 모노클로날 IgG4 항체이다. 펌브롤리주맙은, 예를 들어, 미국 특허 번호 8,354,509 및 8,900,587에 기재되어 있고; 또한 www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789 (마지막 접근: 2014년 12월 14일)를 참조한다. 펌브롤리주맙은 재발성 또는 불응성 흑색종의 치료를 위해 FDA에 의해 승인받았다.
- [0188] 또한 개시된 방법에서 사용가능한 항-PD-1 항체는, 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, 인간 PD-1에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-PD-1 항체, 예를 들어 니볼루맙과 교차-경쟁하는 단리된 항체를 포함한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 8,008,449 및 8,779,105; WO 2013/173223 참조). 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 본원에 기재된 항-PD-1 항체 중 임의의 것, 예를 들어 니볼루맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 항체가 항원에의 결합에 대해 교차-경쟁하는 능력은 이들 모노클로날 항체가 항원의 동일한 에피토프 영역에 결합하고 그러한 특정한 에피토프 영역에 대한 다른 교차-경쟁 항체의 결합을 입체적으로 방해한다는 것을 나타낸다. 이들 교차-경쟁 항체는 PD-1의 동일한 에피토프 영역에 대한 그의 결합에 있어서 참조 항체, 예를 들어 니볼루맙과 매우 유사한 기능적 특성을 갖는 것으로 예상된다. 교차-경쟁 항체는 표준 PD-1 결합 검정, 예컨대 비아코어 분석, ELISA 검정 또는 유동 세포측정법에서 니볼루맙과 교차-경쟁하는 그의 능력에 기초하여 용이하게 확인될 수 있다 (예를 들어, WO 2013/173223 참조).
- [0189] 특정 실시양태에서, 인간 PD-1에의 결합에 대해 인간 PD-1 항체, 니볼루맙과 교차-경쟁하거나, 또는 그와 동일한 에피토프 영역에 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체, 조각된 항체, 또는 인간화 또는 인간 항체이다. 이러한 키메라, 조각된, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.
- [0190] 개시된 발명의 방법에서 사용가능한 항-PD-1 항체는 또한 상기 항체의 항원-결합 부분을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것은 충분히 입증되었다.
- [0191] 개시된 방법 또는 조성물에서 사용하기에 적합한 항-PD-1 항체는, PD-1에 높은 특이성 및 친화도로 결합하고, PD-L1 및/또는 PD-L2의 결합을 차단하고, PD-1 신호전달 경로의 면역억제 효과를 억제하는 항체이다. 본원에 개시된 임의의 조성물 또는 방법에서, 항-PD-1 "항체"는, PD-1 수용체에 결합하며 리간드 결합을 억제하고 면역계를 상향-조절하는데 있어서 전체 항체와 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원-결합 부분 또는 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맙과 교차-경쟁한다.
- [0192] 본 발명에 유용한 항-PD-L1 항체
- [0193] 임의의 항-PD-L1 항체가 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있다. 본 개시내용의 방법에 유용한 항-PD-L1 항체의 예는 미국 특허 번호 9,580,507에 개시된 항체를 포함한다. 미국 특허 번호 9,580,507에 개시된 각각의 항-PD-L1 인간 모노클로날 항체는 하기 특징 중 1종 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어 바이오센서 시스템을 사용한 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정된 바와 같이, 인간 PD-L1에 1×10^{-7} M 이하의 K_D 로 결합함; (b) 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T-세포 증식을 증가시킴; (c) MLR 검정에서 인터페론- γ 생산을 증가시킴; (d) MLR 검정에서 IL-2 분비를 증가시킴; (e) 항체 반응을 자극함; 및 (f) T 세포 이펙터 세포 및/또는 수지상 세포에 대한 T 조절 세포의 효과를 역전시킴. 본 발명에서 사용가능한 항-PD-L1 항체는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하고 상기 특징 중 적어도 1개, 일부 실시양태에서, 적어도 5개를 나타내는 모노클로날 항체를 포함한다.

- [0194] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559 (이전 12A4 또는 MDX-1105; 예를 들어 미국 특허 번호 7,943,743 및 WO 2013/173223 참조), MPDL3280A (또한 RG7446, 아테졸리주맙, 및 테센트릭®으로도 공지됨; US 8,217,149; 또한, 문헌 [Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000] 참조), 두르발루맙 (임핀지 (IMFINZI)TM; MEDI-4736; 아스트라제네카; WO 2011/066389 참조), 아벨루맙 (화이자(Pfizer); MSB-0010718C; 바벤시오(BAVENCIO)®; WO 2013/079174 참조), STI-1014 (소렌토(Sorrento); WO2013/181634 참조), CX-072 (시툼엑스(CytomX); WO2016/149201 참조), KN035 (3D 메드(3D Med)/알파맙(Alphamab); 문헌 [Zhang et al., Cell Discov. 7:3 (March 2017)] 참조), LY3300054 (일라이 릴리 캄파니(Eli Lilly Co.); 예를 들어, WO 2017/034916 참조), 및 CK-301 (체크포인트 테라퓨틱스(Checkpoint Therapeutics); 문헌 [Gorelik et al., AACR:Abstract 4606 (Apr 2016)] 참조)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0195] 특정 실시양태에서, PD-L1 항체는 아테졸리주맙 (테센트릭®)이다. 아테졸리주맙은 완전 인간화 IgG1 모노클로날 항-PD-L1 항체이다.
- [0196] 특정 실시양태에서, PD-L1 항체는 두르발루맙 (임핀지TM)이다. 두르발루맙은 인간 IgG1 카파 모노클로날 항-PD-L1 항체이다.
- [0197] 특정 실시양태에서, PD-L1 항체는 아벨루맙 (바벤시오®)이다. 아벨루맙은 인간 IgG1 람다 모노클로날 항-PD-L1 항체이다.
- [0198] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 모노클로날 항체는 28-8, 28-1, 28-12, 29-8, 5H1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0199] 또한 개시된 방법에서 사용가능한 항-PD-L1 항체는, 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하고, 인간 PD-L1에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-PD-L1 항체, 예를 들어 아테졸리주맙 및/또는 아벨루맙과 교차-경쟁하는 단리된 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 중 임의의 것, 예를 들어 아테졸리주맙 및/또는 아벨루맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 항체가 항원에의 결합에 대해 교차-경쟁하는 능력은 이들 항체가 항원의 동일한 에피토프 영역에 결합하고 그러한 특정한 에피토프 영역에 대한 다른 교차-경쟁 항체의 결합을 입체적으로 방해한다는 것을 나타낸다. 이들 교차-경쟁 항체는 PD-L1의 동일한 에피토프 영역에 대한 그의 결합에 있어서 참조 항체, 예를 들어 아테졸리주맙 및/또는 아벨루맙과 매우 유사한 기능적 특성을 갖는 것으로 예상된다. 교차-경쟁 항체는 표준 PD-L1 결합 검정, 예컨대 비아코어 분석, ELISA 검정 또는 유동 세포측정법에서 아테졸리주맙 및/또는 아벨루맙과 교차-경쟁하는 그의 능력에 기초하여 용이하게 확인될 수 있다 (예를 들어, WO 2013/173223 참조).
- [0200] 특정 실시양태에서, 인간 PD-L1에의 결합에 대해 인간 PD-L1 항체, 아테졸리주맙 및/또는 아벨루맙과 교차-경쟁하거나, 또는 그와 동일한 에피토프 영역에 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체, 조각된 항체, 또는 인간화 또는 인간 항체이다. 이러한 키메라, 조각된, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.
- [0201] 개시된 발명의 방법에서 사용가능한 항-PD-L1 항체는 또한 상기 항체의 항원-결합 부분을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것은 충분히 입증되었다.
- [0202] 개시된 방법 또는 조성물에서 사용하기에 적합한 항-PD-L1 항체는, PD-L1에 높은 특이성 및 친화도로 결합하고, PD-1의 결합을 차단하고, PD-1 신호전달 경로의 면역억제 효과를 억제하는 항체이다. 본원에 개시된 임의의 조성물 또는 방법에서, 항-PD-L1 "항체"는, PD-L1에 결합하며 수용체 결합을 억제하고 면역계를 상향-조절하는데 있어서 전체 항체와 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원-결합 부분 또는 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 PD-L1에의 결합에 대해 아테졸리주맙 및/또는 아벨루맙과 교차-경쟁한다.
- [0203] 예방, 개선 또는 치료의 효과성은 이상 CTLA-4 발현 및/또는 활성과 연관된 질환 또는 장애를 포함하나 이에 제한되지 않는 질환 또는 장애를 진단 또는 치료하는 임의의 공지된 방법과 연관되어 결정된다. 대상체의 생존을 연장시키는 것, 또는 달리, 대상체에서 이상 CTLA-4 발현 및/또는 활성과 연관된 질환 또는 장애를 포함하나 이에 제한되지 않는 질환 또는 장애의 진행을 지연시키는 것은 활성화가능한 항체가 임상 이익을 부여한다는 것을 나타낸다.
- [0204] 본 발명에 따른 치료 실체는 적합한 담체, 부형제, 및 개시된 전이, 전달, 관용 등을 제공하기 위해 제제 내로 혼입되는 다른 작용제와 함께 투여될 것이 인지될 것이다. 수많은 적절한 제제를 모든 제약 화학자에게 공지

되어 있는 약전: [Remington's Pharmaceutical Sciences (15th ed, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1975))], 특히 그 안의 챕터 87 (Blaug, Seymour)에서 확인할 수 있다. 이들 제제는 예를 들어 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질 (양이온성 또는 음이온성) 함유 소포 (예컨대 리포펙틴(Lipofectin)TM), DNA 접합체, 무수 흡수 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀전, 에멀전 카르보왁스 (다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반고체 겔, 및 카르보왁스를 함유하는 반고체 혼합물을 포함한다. 임의의 상기 혼합물은, 제제 내의 활성 성분이 제제에 의해 불활성화되지 않고 제제가 투여 경로와 생리학상 상용성이고 허용가능하다면, 본 발명에 따른 치료 및 요법에 적절할 수 있다. 또한 문헌 [Baldrick P. "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance." Regul. Toxicol Pharmacol. 32(2):210-8 (2000), Wang W. "Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals." Int. J. Pharm. 203(1-2):1-60 (2000), Charman W N "Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts." J Pharm Sci. 89(8):967-78 (2000), Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA J Pharm Sci Technol. 52:238-311 (1998)] 및 제약 화학자에게 널리 공지된 제제, 부형제 및 담체와 관련된 추가의 정보에 대한 그 안의 인용문헌을 참조한다.

[0205] 활성화가 가능한 항-CTLA-4 항체는 제약 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물을 제조하는데 수반되는 원리 및 고려사항, 뿐만 아니라 성분의 선택에 있어서의 안내가, 예를 들어, 문헌 [Remington: The Science And Practice Of Pharmacy 19th ed. (Alfonso R. Gennaro, et al., editors) Mack Pub. Co., Easton, Pa.: 1995; Drug Absorption Enhancement: Concepts, Possibilities, Limitations, And Trends, Harwood Academic Publishers, Langhorne, Pa., 1994; 및 Peptide And Protein Drug Delivery (Advances In Parenteral Sciences, Vol. 4), 1991, M. Dekker, New York]에 제공되어 있다.

[0206] 또한, 제제는 치료되는 특정한 적응증에 필요한 1종 초과 활성 화합물, 바람직하게는 서로 유해한 영향을 미치지 않는 상보적 활성을 갖는 것을 함유할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 조성물은 그의 기능을 증진시키는 작용제, 예컨대 예를 들어 세포독성제, 시토키인, 화학요법제, 또는 성장억제제를 포함할 수 있다. 이러한 분자는 의도된 목적에 효과적인 양으로 조합물에 적합하게 존재한다.

[0207] 또한, 활성 성분은 예를 들어 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어 각각 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 내에, 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로구체, 마이크로에멀전, 나노-입자 및 나노캡슐) 내에, 또는 마크로에멀전 내에 포획될 수 있다.

[0208] 생체내 투여에 사용될 제제는 멸균되어야 한다. 이는 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다.

[0209] 지속-방출 제제가 제조될 수 있다. 지속-방출 제제의 적합한 예는 항체를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 매트릭스는 성형품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 지속-방출 매트릭스의 예는 폴리에스테르, 히드로겔 (예를 들어, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐알콜)), 폴리락티드 (미국 특허 번호 3,773,919), L-글루탐산 및 γ 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 루프론 데포(LUPRON DEPOT)TM (락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤리드 아세테이트로 구성된 주사가능한 마이크로구체), 및 폴리-D(-)-3-히드록시부티르산을 포함한다. 중합체 예컨대 에틸렌-비닐 아세테이트 및 락트산-글리콜산은 100일을 초과하여 분자를 방출할 수 있는 반면에, 특정 히드로겔은 단백질을 보다 짧은 기간 동안 방출한다.

[0210] 일부 실시양태에서, 활성화가 가능한 항체는 검출가능한 표지를 함유한다. 무손상 항체 또는 그의 단편 (예를 들어, Fab, scFv, 또는 F(ab)2)이 사용될 수 있다. 프로브 또는 항체와 관련하여 용어 "표지된"은 검출가능한 물질을 프로브 또는 항체에 커플링시키는 (즉, 물리적으로 연결시키는) 것에 의한 프로브 또는 항체의 직접 표지, 뿐만 아니라 직접 표지된 또 다른 시약과의 반응성에 의한 프로브 또는 항체의 간접 표지를 포괄하는 것으로 의도된다. 간접 표지의 예는 형광-표지된 2차 항체를 사용하여 1차 항체를 검출하는 것, 및 형광-표지된 스트렙타비딘으로 검출될 수 있도록 DNA 프로브를 비오틴으로 말단-표지하는 것을 포함한다. 용어 "생물학적 샘플"은 대상으로부터 단리된 조직, 세포 및 생물학적 유체, 뿐만 아니라 대상 내에 존재하는 조직, 세포 및 유체를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 혈액, 및 혈청, 혈장, 또는 림프를 포함한 혈액의 분획 또는 성분이 용어 "생물학적 샘플"의 용법에 포함된다. 예를 들어, 항체는 대상체에서의 존재 및 위치가 표준 영상화 기술에 의해 검출될 수 있는 방사성 마커로 표지될 수 있다.

[0211] III. 제약 조성물

- [0212] 본 발명의 활성화가능한 항-CTLA-4 항체 (또한 본원에서 "활성 화합물"로도 지칭됨), 및 그의 유도체, 단편, 유사체 및 상동체는 투여에 적합한 제약 조성물 내로 혼입될 수 있다. 이러한 조성물은 전형적으로 활성화가능한 항체 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체"는 제약 투여에 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함하는 것으로 의도된다. 적합한 담체는 본원에 참조로 포함되는, 관련 기술분야의 표준 참고 문헌인 [Remington's Pharmaceutical Sciences]의 최신판에 기재되어 있다. 이러한 담체 또는 희석제의 바람직한 예는 물, 염수, 링거액, 텍스트로스 용액, 및 5% 인간 혈청 알부민을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 리포솜 및 비-수성 비히클, 예컨대 고정 오일이 또한 사용될 수 있다. 제약 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 화합물과 비상용성인 경우를 제외하고, 조성물에서 그의 사용이 고려된다. 보충 활성 화합물이 또한 조성물 내로 혼입될 수 있다.
- [0213] 본 발명의 제약 조성물은 그의 의도되는 투여 경로에 상용성하도록 제제화된다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어 정맥내, 피내, 피하, 경구 (예를 들어, 흡입), 경피 (즉, 국소), 경점막 및 직장 투여를 포함한다. 비경구, 피내 또는 피하 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기 성분: 멸균 희석제, 예컨대 주사용수, 염수 용액, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제, 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이트화제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA); 완충제, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트, 및 장성 조정제, 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스를 포함할 수 있다. pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨으로 조정될 수 있다. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 시린지 또는 다중 용량 바이알 내에 봉입될 수 있다.
- [0214] 주사가 가능한 용도에 적합한 제약 조성물은 멸균 수용액 (수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여의 경우에, 적합한 담체는 생리 염수, 정박테리아 수, 크레모포르 EL(Cremophor EL)TM (바스프(BASF), 뉴저지주 파시파니) 또는 포스페이트 완충 염수 (PBS)를 포함한다. 모든 경우에, 조성물은 멸균되어야 하고 용이한 시린지성이 존재할 정도로 유동성이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에 안정해야 하고, 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 예를 들어, 코팅, 예컨대 레시틴을 사용함으로써, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기를 유지함으로써, 및 계면활성제를 사용함으로써, 적절한 유동성을 유지할 수 있다. 미생물의 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 다수의 경우에서, 조성물에 등장화제, 예를 들어, 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨을 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 주사가 가능한 조성물의 지속 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 이루어질 수 있다.
- [0215] 멸균 주사가 가능한 용액은 활성 화합물을 필요한 양으로 적절한 용매 중에 상기 열거된 성분 중 하나 또는 그의 조합과 함께 혼입시키고, 필요에 따라, 이어서 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 제조 방법은 활성 성분 플러스 그의 이전에 멸균 여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결-건조이다.
- [0216] 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 적합한 추진제, 예를 들어 이산화탄소와 같은 기체를 함유하는 가압 용기 또는 분배기, 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 전달된다.
- [0217] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의할 수 있다. 경점막 또는 경피 투여의 경우, 투과될 장벽에 적절한 침투제가 제제에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 경점막 투여의 경우, 세제, 담즙 염, 및 푸시드산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이 또는 좌제의 사용을 통해 달성될 수 있다. 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 일반적으로 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 연고, 살브, 젤, 또는 크림 내로 제제화된다.
- [0218] 본 발명의 활성화가능한 항체는 또한 단일 부위에서 대량의 주사를 용이하게 하는 작용제 (간질 약물 분산 작용제) 예컨대 가용성 중성-활성 히알루로니다제 당단백질 (sHASEGP), 예를 들어, 인간 가용성 PH-20 히알루로니다제 당단백질, 예컨대 rHuPH20 (힐레넥스(HYLENEX)[®], 백스터 인터내셔널, 인크.(Baxter International, In

c.))와 함께 피하로 투여될 수 있다. rHuPH20을 포함한, 특정의 예시적인 sHASEGP 및 사용 방법은 미국 특허 공개 번호 2005/0260186 및 2006/0104968에 기재되어 있다. 한 측면에서, sHASEGP는 1종 이상의 추가의 글리코사미노글리카나제 예컨대 콘드로이티나제와 조합된다.

- [0219] 화합물은 또한 좌제 (예를 들어, 통상적인 좌제 베이스, 예컨대 코코아 버터 및 다른 글리세리드 함유) 또는 직장 전달을 위한 정제 관장제의 형태로 제조될 수 있다.
- [0220] 일부 실시양태에서, 활성 화합물은, 임플란트 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함한 제어 방출 제제와 같이, 신체로부터의 신속한 제거에 대해 화합물을 보호할 담체와 함께 제조된다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 폴라젠, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 또한, 물질은 알자 코포레이션(Alza Corporation) 및 노바 파마슈티칼스 인크.(Nova Pharmaceuticals, Inc.)로부터 상업적으로 입수할 수 있다. 또한 리포솜 현탁액 (감염된 세포를 표적화하는 리포솜 및 바이러스 항원에 대한 모노클로날 항체 포함)이 제약상 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이는 예를 들어 미국 특허 번호 4,522,811에 기재된 바와 같이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0221] 경구 또는 비경구 조성물을 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위한 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 투여 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단일 투여량으로서 적합화된 물리적 이산 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 필요한 제약 담체와 회합되어 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 발명의 투여 단위 형태에 대한 상세사항은 활성 화합물의 고유한 특징 및 달성하고자 하는 특정한 치료 효과, 및 개체의 치료를 위한 이러한 활성 화합물의 배합에 있어서 관련 기술분야에 내재된 제한사항에 의해 좌우되고, 이에 직접적으로 의존한다.
- [0222] 제약 조성물은 투여를 위한 지침서와 함께 용기, 팩, 또는 분배기에 포함될 수 있다.
- [0223] 본 개시내용의 실시양태는, 본 개시내용의 특정 항체의 제조 및 본 개시내용의 항체를 사용하는 방법을 상세히 기재하는 하기의 비제한적 실시예를 참조하여 추가로 정의될 수 있다. 물질 및 방법 둘 다에 대한 많은 변형이 본 개시내용의 범주로부터 벗어나지 않으면서 실시될 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.
- [0224] 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 기재될 것이며, 이는 청구범위에 기재된 발명의 범위를 제한하지 않는다.
- [0225] 실시예
- [0226] 실시예 1:
- [0227] 활성화가능한 항-CTLA-4 항체에 대한 차폐 모이어티의 확인
- [0228] 항-CTLA-4 항체가 그의 표적 단백질에 결합하는 것을 감소시키는 차폐 모이어티 (MM)를 확인하기 위해, 항-CTLA-4 항체 (즉, 이필리무맙)를 사용하여, 그의 내용 전문이 본원에 참조로 포함되는 PCT 국제 공개 번호 WO 2009/025846, WO 2010/081173, 및 WO 2016/149201에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 펩티드 라이브러리를 스크리닝하였다. 스크리닝은 2 라운드의 자기-활성화 세포 분류 (MACS) 정제에 이어 3 라운드의 형광-활성화 세포 분류 (FACS)로 이루어졌다.
- [0229] 초기 MACS 정제는 단백질-A 디나비즈(Dynabeads)® (인비트로젠(Invitrogen)) 및 100 nM의 농도의 항-CTLA-4 항체를 사용하여 행하였다. 대략 10^{11} 개 세포를 결합에 대해 스크리닝하고, 6×10^6 개 세포를 수집하였다. 제2 MACS 정제는 스트렙타비딘 디나비즈® (써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific)) 및 100 nM의 농도의 비오틴화 항-CTLA-4 항체를 사용하여 행하였다. 초기 MACS 정제로부터의 용리액을 확장하고, 대략 10^{11} 개 세포를 결합에 대해 스크리닝하고, 대략 10^7 개 세포를 수집하였다. 이전에 기재된 MACS 정제의 결과물을 알렉사 플루오르(Alexa Fluor)® 488 (써모 피셔 사이언티픽)로 표지된 감소하는 농도의 항-CTLA-4를 사용하는 연속 라운드의 FACS 분류에 적용하였다. 표지된 항-CTLA4 항체를 제1, 제2, 및 제3 분류를 위해 각각 10 nM, 1 nM, 및 200 pM의 농도로 사용하였다. 제3 분류로부터의 개별 펩티드 클론을 서열 분석에 의해 확인하고, 후속해서 항-CTLA4 항체에 결합하는 그의 능력에 대해 검증하였다. 친화도 성숙을 위해 2개의 펩티드 컨센서스 서열을 선택하였다: XXCXXMYGYNLCPY (서열식별번호: 554) 및 XXXCXHSMYNVCLDP (서열식별번호: 555).
- [0230] 표 7에 기재된 바와 같이 이들 컨센서스 서열에 대해 친화도 성숙 라이브러리를 구축하였다. 1행 및 3행은 컨센서스 서열을 나타내고, 2행 및 4행은 PCT 국제 공개 번호 WO 2010/081173, 상기 동일 문헌에 기재된 것과 유

사한 방법을 사용하여 디스플레이 시스템 내에 삽입된 펩티드 라이브러리를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0231] 표 7: 성숙 라이브러리

1	X	X	C	X	X	X	M	Y	G	Y	N	L	C	P	Y
2	NNK	NNK	TGC	NNK	NNK	NNK	NTT	TWT	GGG	KWT	AAT	CTG	TGC	CCG	TAT
3	X	X	X	C	X	H	S	M	Y	N	V	C	L	D	P
4	NNK	NNK	NNK	TGC	NNK	NWT	AGT	NTT	TWT	AAT	NTT	TGC	CTT	GAT	CCT

[0232] 성숙 라이브러리를 상기 기재된 나이브 라이브러리에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 스크리닝하였다. 스크리닝은 1 라운드의 MACS 및 후속 라운드의 FACS 분류로 이루어졌다. MACS는 단백질-A 디나비즈® (썬코 피서 사이언티픽) 및 100 nM의 농도의 항-CTLA-4 항체를 사용하여 행하였다. MACS의 경우, 10¹¹개 세포를 결합에 대해 스크리닝하고, 대략 10⁸개 세포를 선택하였다. MACS로부터의 용리액을 확장하고, 대략 10¹¹개 세포를 감소하는 농도의 알렉사 플루오르® 488-표지된 항-CTLA-4 항체를 사용하는 연속 라운드의 FACS 분류에 적용하였다. 표지된 항-CTLA4 항체를 제1, 제2, 제3, 제4 및 제5 분류를 위해 각각 100 nM, 20 nM, 5 nM, 1 nM, 및 1 nM의 농도로 사용하였다. 제4 및 제5 분류로부터의 개별 펩티드 클론을 서열 분석에 의해 확인하고, 후속해서 항-CTLA4 항체에 결합하는 그의 능력에 대해 검증하였다. 상기 기재된 방법을 통해 확인된 항-CTLA-4 차폐 모이어티의 서열을 표 4 및 5에 제공한다. 표 4 및 5에 열거된 차폐 서열로부터 4개의 컨센서스 서열이 유래될 수 있다:

[0234] 컨센서스 1. C(L/M/V/T)Y(S/V/I)(F/L/M/A)(Y/F)N(V/I)CLDP (서열식별번호: 566)

[0235] 컨센서스 2. CAQMYGYSMC(P/A)(H/R/A)T (서열식별번호: 567)

[0236] 컨센서스 3. CX(M/I/Y/L/N/F)(Y/W/F/Q/T)(M/Y)YG(Y/V/F)(N/D)LCP(Y/F) (서열식별번호: 568)

[0237] 컨센서스 4. (N/T)(S/T/M/A)CP(N/Y)HP(M/L)C(H/F/Y)D(Y/F/W) (서열식별번호: 569)

[0238] 실시예 2:

[0239] 활성화가능한 항- μ CTLA-4 항체의 구축 및 특징화

[0240] 활성화가능한 항-CTLA-4 항체를 종양을 치료하는데 사용할 수 있다는 개념 증명을 제시하기 위해, 본원의 실시예 1 및 3에 개시된 것과 유사한 기술을 사용하여 6종의 활성화가능한 항-마우스 CTLA-4 항체 (클론 9D9에 기초함)를 구축하였다. 이들 항체는 차폐 모이어티로서 MY11 또는 MY03, 및 아미노산 서열 TSTSGRSANPRG (서열식별번호: 320)를 갖는 절단가능한 모이어티 "0003", 아미노산 서열 AVGLLAPP (서열식별번호: 323)를 갖는 절단가능한 모이어티 "1004", 또는 아미노산 서열 ISSGLLSGRSDNH (서열식별번호: 297)를 갖는 절단가능한 모이어티 "2001"을 포함한다. 항체는 모두 마우스 IgG2a 이소형이었다. 대조군으로서, mIgG2a 이소형 ("mg2a")을 갖는 항-마우스 CTLA-4 모노클로날 항체 (9D9) ("9D9 mg2a") 및 인간 항-디프테리아 독소 항체를 사용하였다.

[0241] 제0일에, BALB/c 마우스에게 1 x 10⁶개 CT26 종양 세포를 피하로 주사하였다. 상이한 항체의 투여는 종양 이식 후 제7일에 시작하였다. 투여 전에, 종양 크기를 측정하고, 마우스를 대등한 평균 종양 부피 (예를 들어, 39-44 mm³)를 갖도록 하여 상이한 처리군으로 무작위화하였다. 종양을 캘리퍼로 2차원적으로 측정하고, 종양 부피를 $Lx(W^2/2)$, L = 길이 (2회 측정 중 더 긴 것), W = 너비로 계산하였다. 이어서 마우스를 표지된 항체 (예를 들어, 25 μ g/용량)로 복강내로 (i.p.) 처리하였다. 종양 부피를 매주 2회 측정하였다. 종양 이식 후 제12일에, 각각의 군으로부터 마우스 중 일부를 희생시키고, 면역모니터링을 위해 종양 및 비장을 수거하여 T 세포 집단에 대한 항체의 효과를 조사하였다. 상이한 군으로부터의 남아있는 마우스 중 일부 또는 모두를 후속 약동학 (PK) 및/또는 약역학 (PD) 분석에 사용하였다.

[0242] 도 1A에 제시된 바와 같이, 비관련 마우스 IgG2a 항체 (즉, 인간 항-디프테리아 독소 항체)를 제공받은 마우스는 종양을 제어하는데 실패하였다. 대조적으로, 도 1C에 제시된 바와 같이, 활성화가능한 항-마우스 CTLA-4 항체 (차폐 모이어티로서 MY11 및 절단가능한 모이어티로서 2001 포함)를 제공받은 마우스, 뿐만 아니라 항-마우스 CTLA-4 mAb (9D9)를 제공받은 마우스 (도 1B)는 종양 크기를 거의 제어하였다. 이들 데이터는 종양-특이적 프로테아제가 절단가능한 모이어티를 절단하여 차폐 모이어티를 제거할 수 있고, 방출된 항체가 그의 표적 단백

질에 결합할 수 있다는 것을 입증한다.

[0243] 활성화가능한 항-마우스 CTLA-4 항체가 주변기관에서 활성인지 여부를 결정하기 위해, 비장에서 Foxp3+ 조절 T 세포의 증식 및 활성을 결정하고, 하기 실시예 5에 기재된 바와 같이 비교를 위해 종양 샘플에서 조절 T 세포 존재비를 결정하였다. 도 1B 및 1C로부터의 데이터와 일치되게, 모든 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 종양에서 항-마우스 CTLA-4 mAb (9D9)와 유사하게 거동하였다 (도 2A). 대조적으로, 활성화가능한 항체는 비장에서 비관련 마우스 IgG2a 항체와 유사하였다 (도 2B 및 2C). 이러한 데이터는 활성화가능한 항-마우스 CTLA-4 항체의 차폐 모이어티-함유 프로도메인이 비장에서 무손상인 채로 항체에 부착되어 남아있고, 항체의 활성을 차단하는 반면에, 종양에서는 프로도메인이 종양 특이적 프로테아제에 의해 절단되어 완전 활성인 항-CTLA-4 항체를 생성한다는 것을 시사한다.

[0244] 실시예 3:

[0245] 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체의 구축

[0246] 본 개시내용의 항-CTLA4 차폐 모이어티, 절단가능한 모이어티를 포함하는 활성화가능한 항-CTLA4 항체, 및 항-CTLA4 항체 (예를 들어, 이필리무맙)를 PCT 공개 번호 WO 2009/025846 상기 동일 문헌 및 WO 2010/081173 상기 동일 문헌, 및 WO 2016/118629 상기 동일 문헌에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 생산하였다. 활성화가능한 항-CTLA4 항체를 엑스피293(EXPI293)TM 세포 (써모 피셔 사이언티픽)에서 발현시키고, 단백질을 크로마토그래피 (맵셀렉트 슈어(MabSelect SuRe), 지이 헬스케어(GE Healthcare))에 의해 제조업체의 프로토콜에 따라 정제하였다. 생성된 활성화가능한 항체의 품질 관리는 대부분이 적어도 95% 단량체를 포함한다는 것을 나타내었다.

[0247] 인간 설정에서 본원에 개시된 활성화가능한 항-CTLA-4 항체 사용의 실행가능성을 평가하기 위해, 항체를 인간 IgG1 (hIgG1) 중쇄 (Hc) 및 인간 카파 (hK) 경쇄 (Lc) 포맷으로 생산하였다. 활성화가능한 항체는 모두 이필리무맙의 항체 또는 항원 결합 도메인을 포함한다. 절단가능한 모이어티는, 본원에서 "2001"로 지칭되고 서열 ISSGLLSGRSDNH (서열식별번호: 297)를 포함하는 절단가능한 모이어티 및 그의 유도체 및 본원에서 "3001"로 지칭되고 서열 AVGLLAPPGGLSGRSDNH (서열식별번호: 306)를 포함하는 절단가능한 모이어티 및 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택하였다. 일부 실시양태에서, 절단가능한 모이어티는 본원에서 또한 "2001"로 지칭되는 ISSGLLSGRSDNH (서열식별번호: 297); 본원에서 또한 "2006"으로 지칭되는 ISSGLLSGRSDDH (서열식별번호: 300); 본원에서 또한 "2007"로 지칭되는 ISSGLLSGRSDIH (서열식별번호: 301); 본원에서 또한 "2008"로 지칭되는 ISSGLLSGRSDQH (서열식별번호: 302); 본원에서 또한 "2009"로 지칭되는 ISSGLLSGRSDTH (서열식별번호: 303); 본원에서 또한 "2012"로 지칭되는 ISSGLLSGRSANP (서열식별번호: 305); 본원에서 또한 "2011"로 지칭되는 ISSGLLSGRSDNP (서열식별번호: 304); 본원에서 또한 "2003"으로 지칭되는 ISSGLLSGRSANPRG (서열식별번호: 298); 본원에서 또한 "3001"로 지칭되는 AVGLLAPPGGLSGRSDNH (서열식별번호: 306); 본원에서 또한 "3006"으로 지칭되는 AVGLLAPPGGLSGRSDDH (서열식별번호: 307); 본원에서 또한 "3007"로 지칭되는 AVGLLAPPGGLSGRSDIH (서열식별번호: 308); 본원에서 또한 "3008"로 지칭되는 AVGLLAPPGGLSGRSDQH (서열식별번호: 309); 본원에서 또한 "3009"로 지칭되는 AVGLLAPPGGLSGRSDTH (서열식별번호: 310); 본원에서 또한 "3012"로 지칭되는 AVGLLAPPGGLSGRSANP (서열식별번호: 312); 본원에서 또한 "3011"로 지칭되는 AVGLLAPPGGLSGRSDNP (서열식별번호: 311); 및 본원에서 또한 "2005"로 지칭되는 AVGLLAPPGGRSANPRG (서열식별번호: 299)로 이루어진 군으로부터 선택하였다. 차폐 모이어티는 표 4 및 5에 제공된 차폐 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택하였다. 일부 실시양태에서, 차폐 모이어티는 본원에서 YV39로 지칭되는 CRTQLYGYNLCPY (서열식별번호: 39)였다. 일부 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 또한 스페이스 서열 및/또는 링커 펩티드를 포함하였다.

[0248] 실시예 4:

[0249] 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체의 시험관내 특징화

[0250] 활성화가능한 항체가 프로테아제 활성의 부재 하에 CTLA-4에 결합하는 능력을 평가하기 위해, 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA)을 사용하여 결합 친화도를 측정하였다. 간략하게, 닌크 맥시소르프(Nunc MaxiSorp)[®] 플레이트를 PBS 중 인간 CTLA-4 단백질 (시노 바이올로지칼(Sino Biological)) 1 µg/mL 용액, pH 7.4로 100 µL/웰로 40°C에서 밤새 코팅하였다. 이어서 플레이트를 PBST (PBS, pH 7.4, 0.05% 트윈(Tween)-20)로 3회 세척하고, 웰을 10 mg/mL PBST 중 소 혈청 알부민 (BSA)으로 200 µL/웰로 실온에서 2시간 동안 차단하였다. 그 후, 플레이트를 PBST로 3회 더 세척하였다. 이어서 활성화가능한 항체를 하기 표 8에 제시된 바와 같이 연속 희석하였다.

[0251] 표 8. 결합 분석을 위한 활성화가능한 항-CTLA-4 항체의 연속 희석물

	[항체] = nM 칼럼 1-3	[활성화가능한 항체 1] = nM 칼럼 4-6	[활성화가능한 항체 2] = nM 칼럼 7-9	[활성화가능한 항체 3] = nM 칼럼 10-12
A	10	1000	1000	1000
B	3.33	333	333	333
C	1.11	111	111	111
D	0.37	37	37	37
E	0.123	12.3	12.3	12.3
F	0.041	4.1	4.1	4.1
G	0.0137	1.34	1.34	1.34
H	.0046	0.45	0.45	블랭크

[0252]

[0253]

본 실시예에서, 모 항체 및 활성화가능한 항체의 경우에 사용된 최고 농도는 각각 10 nM 및 100 nM이었다. 그러나, 보다 강하게 또는 보다 약하게 차폐된 활성화가능한 항체에 대한 완전 포화 결합 곡선을 제공하기 위해 농도는 증가되거나 감소될 수 있다.

[0254]

희석된 항체를 플레이트에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 플레이트를 PBST로 3회 세척하였다. 이어서, 100 µL의 염소-항-인간 IgG (Fab 특이적, 시그마(Sigma) cat # A0293; 10 mg/mL PBST 중 BSA에서 1:4,000으로 희석됨)를 각각의 플레이트에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 추가로 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 플레이트를 테트라메틸벤지딘 (TMB) 및 1N HCl로 발색시켰다. 이어서 450 nm에서의 흡광도를 측정하고, 광학 밀도 (OD 450 nm)로서 보고하였다.

[0255]

도 3A 내지 3E에 제시된 바와 같이, 항-CTLA-4 활성화가능한 항체는 전형적으로 이필리무맘 ("YV1")과 비교하여 CTLA-4에 대해 감소된 결합을 가졌다. 또한 도 4A 내지 4D, 도 5A 내지 5F, 및 도 6A 내지 6B를 참조한다. 이러한 데이터는 차폐 모이어티가 항-CTLA-4 활성화가능한 항체 상의 항원 결합 도메인을 효과적으로 은폐시킨다는 것을 입증한다.

[0256]

결합 능력을 추가로 평가하기 위해, 활성화가능한 인간 항-CTLA-4 항체를 연속 희석하고 (예를 들어, 60 µg/mL에서 0.0003 µg/mL), 인간 CTLA-4를 안정하게 발현하는 58개의 α-β-CTLA-4/CD3 ζ 세포에 첨가하였다. 4°C에서 30분 인큐베이션 후, 알로피코시아닌 (APC)-표지된 항-인간 2차 항체를 첨가하고, 인간 CTLA-4에 대한 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체의 결합을 칸토(Canto) 유동 세포측정기를 사용하여 평가하였다. 플로우조 (FlowJo)® 분석 소프트웨어를 사용하여 기하 평균 형광 강도 (GMFI)를 결정하였다. 이필리무맘을 대조군으로서 사용하였다. 도 7A 및 7B에 제시된 바와 같이, 활성화가능한 인간 항-CTLA-4 항체는 이필리무맘만큼 효과적으로 인간 CTLA-4에 결합하지 못했다. 이들 데이터는 특이적 프로테아제의 부재 하에, 활성화가능한 항체의 차폐 모이어티는 이러한 활성화가능한 항체가 인간 CTLA-4에 결합하는 것을 억제한다는 것을 추가로 입증한다.

[0257]

활성화가능한 항-CTLA-4 항체에 의해 관찰되는 감소된 결합이 차폐 모이어티로 인한 것인지 확인하기 위해, 차폐 모이어티로서 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2011을 포함하는 활성화가능한 항체의 단일-클리핑된 형태, MMP 완전-클리핑된 형태 및 uPA 완전-클리핑된 형태에 대해 연구를 수행하였다. 1개의 무손상 경쇄 (차폐 모이어티 포함) 및 MMP14에 의해 절단된 것과 같이 동일한 위치에서 말단절단된 제2 경쇄를 생산하는 구축물을 발현 시킴으로써 항체의 단일-클리핑된 형태를 생산하였다. 각각 MMP 또는 uPA에 의해 절단된 것과 같이 말단절단된 둘 다의 경쇄를 갖는 구축물로부터 MMP 또는 uPA 완전히 클리핑된 형태를 발현시켰다. 도 7C 및 7D에 제시된 바와 같이, 단일-클리핑된 활성화가능한 항체는 비-클리핑된 활성화가능한 항체 (EC50 = 22 nM) 및 이필리무맘 (EC50 = 0.54 nM)과 비교하여 중간 정도의 결합 (EC50 = 2.8 nM)을 가졌다. 대조적으로, MMP 또는 uPA 완전-클리핑된 활성화가능한 항체는 이필리무맘과 유사하게 거동하였다 (MMP 클리핑된 것: EC50 = 0.65 nM; uPA 클리핑된 것: EC50 = 0.76). 이러한 데이터는 활성화가능한 항-CTLA-4 항체에 의해 관찰되는 감소된 결합이 차폐 모이어티로 인한 것임을 확인시켜준다.

[0258]

다음으로, 관찰된 CTLA-4에 대한 감소된 결합이 감소된 활성과 상관관계가 있는지 여부를 결정하기 위해, 차폐 모이어티로서 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2011을 포함하는 활성화가능한 인간 항-CTLA-4 항체 ("Ipi YV39 2011")의 활성을 스타필로코쿠스 장독소 B (SEB)를 사용한 시험관내 기능적 검정에서 특징화하였다. SEB는 T 세포를 강하게 활성화하고 시토키인 분비를 자극하는 초항원이다. 건강한 인간 공여자로부터 표준 피클-파크 분리 방법을 사용하여 신선한 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) 전부를 단리하였다. 항체의 연속 희석 (예를

들어, 40 µg/mL에서 0.01 µg/mL)을 수행하고, 96-웰 편평-바닥 조직 배양 플레이트에 삼중으로 플레이팅하였다. 사용된 항체는 (i) Ipi YV39 2011, (ii) 이필리무맙, 및 (iii) 비관련 이소형 대조군을 포함하였다. 다음으로, 단리된 PBMC를 T-세포 검정 배지 (RPMI 배지 + 10% 열-불활성화 태아 소 혈청 (HI-FBS) + 1% HEPES 완충제 + 1% MEM 비-필수 아미노산 + 1% Na-피루베이트) 중에 재현탁시키고, 플레이트에 1×10^5 개 세포/웰로 첨가하였다. 세포를 SEB의 준최적 농도 (예를 들어, 85 ng/mL - SEB를 적정하고 T-세포 증식에 대한 자극을 관찰함으로써 결정됨)로 자극하였다. 세포를 37°C에서 3일 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 상청액 중의 IL-2 농도를 균질 시간-분해 형광 (HTRF)에 의해 측정하였다. HTRF 데이터를 소프트맥스 프로(Softmax Pro)를 사용하여 분석하고, 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 사용하여 그래프화하였다.

[0259] 도 8에 제시된 바와 같이, 이필리무맙은 PBMC에 의한 SEB-매개된 IL-2 생산을 용량-의존적 방식으로 증진시켰다. 대조적으로, Ipi YV39 2011 활성화가능한 항체는 이소형 대조군과 유사한 활성을 가졌고, 이는 차폐 모이어티 (YV39)가 이필리무맙의 기능적 활성을 차단하는데 효과적이라는 것을 시사한다. 이들 데이터는 상기 기재된 결합 데이터와 일치되고, 특이적 프로테아제의 부재 하에, 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체는 감소된 활성을 나타낸다는 것을 입증한다.

[0260] 실시예 5:

[0261] 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체의 생체내 특징화

[0262] 본원에 개시된 항체를 생체내 특징화하기 위해, 마우스 IgG2a를 사용하여 4종의 활성화가능한 인간 항-인간 CTLA-4 항체 (이필리무맙에 기초함)를 제조하였다. 항체는 차폐 모이어티로서 YV04, YV23, YV24, 또는 YV39, 및 절단가능한 모이어티로서 2001을 포함한다 (각각 "Ipi YV04 2001", "Ipi YV23 2001", "Ipi YV24 2001", 및 "Ipi YV39 2001"). 대조군으로서, 이필리무맙 ("Ipi mg2a") 및 비관련 인간 항-디프테리아 독소 ("대조군 mg2a")를 사용하였다. 이들 활성화가능한 항-CTLA-4 항체의 활성을 상기 기재된 바와 같이 MC38 종양 모델을 사용하여 평가하였다.

[0263] 간략하게, 제0일에, 인간 CTLA-4 녹-인 C57BL/6 마우스에게 2×10^6 개 MC38 결장 선암종 세포를 그의 좌측 하복부 4분면에 피하로 주사하였다. 종양을 캘리퍼로 2차원적으로 측정하고, 종양 부피를 $L \times (W^2/2)$, L = 길이 (2회 측정 중 더 긴 것), W = 너비로 계산하였다. 다음으로, 마우스를 유사한 평균 종양 부피 (예를 들어, 37 mm³)를 갖도록 하여 상이한 군으로 무작위화하였다. 종양 이식 후 제7일에 항체의 투여를 시작하였고, 복강내 (i.p.) 주사를 통해 관련 항체의 단일 용량 (예를 들어, 200 µg/마우스)을 마우스에게 제공하였다. 종양 이식 후 제12일에, 각각의 군으로부터 여러 마리의 마우스를 희생시키고, 면역모니터링을 위해 종양 및 비장을 수거하여 T 세포 집단에 대한 항체의 효과를 조사하였다. 상이한 군으로부터의 남아있는 마우스 중 일부 또는 모두를 후속 약동학 (PK) 및/또는 약역학 (PD) 분석에 사용하였다.

[0264] T 세포 집단의 면역모니터링

[0265] 수거한 종양 및 비장을 젠틀맥스 옥토 해리장치(gentleMACS Octo Dissociator)TM (밀테니(Miltenyi), 캘리포니아주 샌디에고) 상에서 프로세싱하였다. 하기 T 세포 마커: CD4, CD8, CD19, ICOS, CD45, FoxP3, CTLA-4, CD3, Ki-67, PD-1, 그랜자임 B, 및 라이브/데드(LIVE/DEAD)[®]를 사용하여 단세포 현탁액을 염색하였다.

[0266] PK/PD 분석

[0267] 마우스를 자세, 그루밍, 및 호흡 변화, 뿐만 아니라 기면에 대해 매일 체크하였다. 사망, 안락사, 또는 연구 주기의 말미까지 종양 및 군의 중량을 1주 2회 기록하였다. 치료에 대한 반응은 종양 성장 억제 (TGI)의 함수로서 측정하였고, 이는 하기와 같이 계산하였다: % TGI = $\{1 - [(Tt - To) / (Ct - Co)]\} \times 100$, Tt = 주어진 날 처리 군의 종양 부피, To = 초기 종양 부피, Ct = 주어진 날 대조군의 종양 부피, Co = 대조군의 초기 종양 부피. 종양이 대략 2500 mm³ 초과 부피에 이르거나 또는 궤양화를 나타내는 경우에 동물을 안락사시켰다.

[0268] 통계적 분석

[0269] 마이크로소프트 엑셀을 사용하여 종양 부피 및 체중의 평균, 표준 편차 (SD) 및 중앙값을 계산하였다. 각각의 처리군에 연구 동물의 100% 및 적어도 60%가 남아있을 때 평균 및 중앙값을 각각 계산하였다. 그래프패드 프리즘[®] v.4 소프트웨어를 사용하여 데이터를 플롯팅하였다.

[0270] 예상된 바와 같이, 비관련 대조군 항체를 제공받은 마우스는 종양 성장을 제어하는데 실패한 반면에 (도 9A),

이필리무맘을 제공받은 마우스는 모두 종양 성장을 효과적으로 제어하였다 (도 9B). 상이한 활성화가능한 인간 항-CTLA-4 항체를 제공받은 마우스는 이필리무맘과 대등하게 종양 성장을 제어하였다 (도 9C 내지 9F). 활성화가능한 항체 중에서, Ipi YV39 2001이 종양 성장을 제어하는데 있어서 이필리무맘의 효능과 가장 밀접하게 유사하였다 (도 9F).

- [0271] 처리된 마우스의 종양 및 비장에서의 조절 T 세포의 빈도와 관련하여, 활성화가능한 항-마우스 CTLA-4 항체에 의해 이전에 관찰된 바와 같이 (실시예 2 참조), 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체 (마우스 IgG2a 이소형)는 종양에서 이필리무맘과 유사하게 거동하였지만 (도 12A 및 12B), 비장에서 활성화가능한 항체는 비관련 대조군 항체와 더 대등하였다 (도 12C 내지 12F).
- [0272] 여기서 제시된 데이터는 집합적으로 본원에 개시된 활성화가능한 인간 항-CTLA-4 항체가, 바람직하지 않은 부작용의 위험은 덜 나타내면서, 전통적인 이필리무맘과 같이 효과적으로 종양을 제어할 수 있다는 것을 입증한다.
- [0273] 실시예 6:
- [0274] 변형된 절단가능한 모이어티를 포함하는 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체의 생체내 특징화
- [0275] 특정 절단가능한 모이어티 서열에서 가능한 탈아미드화 부위를 다루기 위해 (실시예 10 참조), 인간 IgG1 및 다양한 CM 서열을 사용하여 활성화가능한 인간 항-CTLA4 항체를 제조하였다. 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티로서 YV39, 및 2001 절단가능한 모이어티의 여러 변이체: WT (2001), ANP (2012), DNP (2011), 또는 Q (2008) 중 1개를 포함한다 (각각 "Ipi YV39 2001", "Ipi YV39 2012", "Ipi YV39 2011", 및 "Ipi YV39 2008"). 이필리무맘 및 비관련 인간 항-디프테리아 독소를 다시 대조군으로서 사용하였다.
- [0276] 활성화가능한 항-CTLA-4 항체의 활성을 측정하기 위해, 상기 실시예 5에 기재된 바와 같이 MC38 종양 모델을 사용하였다. 용량 적정 연구를 위해 (도 11A 내지 11F), 마우스를 이필리무맘, 또는 차폐 모이어티로서 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2011을 포함하는 활성화가능한 항체 ("Ipi YV39 2011")로 200 μ g/용량, 60 μ g/용량, 및 20 μ g/용량의 용량으로 처리하였다.
- [0277] 도 10A 및 10B에 제시된 바와 같이, 대조군 항체로 처리된 마우스는 종양을 제어하는데 실패한 반면에, 이필리무맘으로 처리된 10마리의 마우스 중 6마리는 실험 말미에 종양이 부재하였다. 상이한 활성화가능한 항체로 처리된 마우스는 전통적인 이필리무맘에 의해 관찰되는 바와 같이 종양을 제어할 수 있었다 (도 10C 내지 10F). 또한 도 11B - 11G를 참조한다.
- [0278] 처리된 마우스의 종양 및 비장에서의 조절 T 세포의 빈도와 관련하여, 이전에 관찰된 바와 같이, 2001 절단가능한 모이어티 변이체를 절단하기 위해 종양-특이적 프로테아제가 필요하였다. 종양에서, 이들 활성화가능한 항체는 Foxp3+ 조절 T 세포의 빈도를 감소시키는데 있어서 이필리무맘과 유사하게 거동하였다 (도 13A, 13B, 14A, 및 14B). 또한 도 15를 참조한다. 비장에서, 항체는 비관련 대조군 항체를 더 밀접하게 반영하였고 (도 13C 내지 13E, 14D 내지 14G, 및 16A 내지 16B), 이는 차폐 모이어티가 특이적 종양-연관 프로테아제의 부재 하에 활성화가능한 항체에 커플링된 채로 남아있다는 것을 입증한다.
- [0279] 실시예 7:
- [0280] 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체의 비-푸코실화 버전의 생체내 특징화
- [0281] 상기 기재된 바와 같이, 코어 푸코스 잔기의 부재는 항원 결합 또는 CDC를 변경하지 않으면서 활성화 Fc γ RIIIa에 대한 IgG의 개선된 결합을 통해 ADCC를 강력하게 증진시킬 수 있다. 문헌 [Natsume et al. (2009) Drug Des. Devel. Ther. 3:7]. 이필리무맘 ("Ipi NF") 및 Ipi YV39 2011 ("Ipi YV39 2011 NF")의 비-푸코실화 형태를 제조하였다. 다양한 마우스, 인간 및 시노볼구스 원숭이 Fc 수용체에 대한 Ipi 및 Ipi NF의 결합을 결정하였다. 결과를 도 19에 제공한다. 예상된 바와 같이, Ipi NF는 활성화 수용체 인간 CD16a (Fc γ RIIIa), 시노 CD16 (Fc γ RIII) 및 마우스 Fc γ RIV에 대해 현저하게 증진된 친화도 (즉, 보다 낮은 K_d)를 나타내었다.
- [0282] Ipi YV39 2011 NF 및 Ipi-NF를 실시예 5에 기재된 MC38 종양 모델에서 다양한 용량으로 시험하였다. 이필리무맘 및 비관련 hIgG1을 대조군으로서 사용하였다. 결과를 도 17A - D에 제공한다. Ipi NF는 종양 성장을 제한하거나 방지하는데 있어서 이필리무맘보다 다소 더 효과적이었고 (도 17B 및 17C 비교), Ipi YV39 2011 NF는 Ipi NF와 대등하였다 (도 17C 및 17D 비교). 또한, FoxP3+ 조절 T 세포가 Ipi NF 및 Ipi YV39 2011 항체로 처리된 마우스의 종양에서 유사하게 고갈되었다 (도 18 참조). 둘 다의 실험에서, Ipi YV39 2011 NF는 종양에서 완전히 활성화되는 것으로 나타났다.

[0283] 이들 결과는 본 발명의 방법이 비-푸코실화 활성화가능한 CTLA-4 항체 예컨대 YV39 2011 NF를 포함한 이필리무맙의 비-푸코실화 형태에 동등하게 적용가능하다는 것을 확인시켜준다.

[0284] 실시예 8:

[0285] 시노물구스 원숭이에서의 활성화가능한 항-인간 CTLA-4 항체의 생체내 특징화

[0286] 영장류에서 항-CTLA-4 항체를 평가하기 위해, 시노물구스 원숭이에게 차폐 모이어티로서 YV39 및 절단가능한 모이어티로서 2001을 포함하는 활성화가능한 항체를 투여하였다. 비히클 및 이필리무맙을 대조군으로서 사용하였다. 각각의 원숭이에게 10 mg의 항체 또는 항-CTLA-4 활성화가능한 항체를 제공하고, 항체 투여 후 제0일, 제4일, 제8일, 제15일, 제22일, 제36일, 및 제43일에 혈액을 수집하였다. 도 20에 제시된 바와 같이, 이필리무맙을 제공받은 원숭이에서, 항체 투여 후 약 제8일-제15일째의 Ki67-염색에 의해 측정된 바와 같이, CD4+ T 세포 증식에서 스파이크가 존재하였다. 대조적으로, 활성화가능한 항-CTLA-4 항체는 비히클 대조군과 유사하게 거동하였고, 원숭이에서 CD4+ T 세포 증식을 유도하지 않았다. 이들 데이터는 심지어 영장류에서도 활성화가능한 항-CTLA-4 항체가, 존재하더라도 매우 적은 활성화를 나타낸다는 것을 입증하였고, 이는 특이적 프로테아제의 부재를 나타낸다.

[0287] 집합적으로, 도 1 - 20에 제시된 데이터는 본원에 기재된 활성화가능한 항-CTLA-4 항체가 이필리무맙을 초과한 개선점을 제공한다는 것을 입증한다. 활성화가능한 항체는 이필리무맙 처리에 의해 종종 관찰되는 심각한 유해사건의 위험을 감소시키면서, 이필리무맙만큼 효과적으로 종양 성장을 제어한다.

[0288] 실시예 9:

[0289] 활성화가능한 CTLA-4 항체에 대한 K_{app} 및 ME 값

[0290] 표 9는 인간 IgG1 포맷의, 다양한 차폐 모이어티 및 절단가능한 모이어티를 포함하는 본원에 개시된 활성화가능한 항체에 대한 K_{app} 및 차폐 효율 (ME) 값을 제공한다. 이러한 표에 제공된 값은 도면에 도시된 데이터로부터 계산하였다. K_{app} 는 ELISA에 의한 이러한 예시적인 결합의 측정 조건 하에서의 활성화가능한 항체의 결합 친화도를 나타내지만; 결합 친화도는 또한 1차 또는 형질감염된 세포 상에 발현된 CTLA-4에의 결합에 의해 또는 비제한적으로 표면 플라즈몬 공명 또는 평형 투석과 같은 다른 물리적 방법에 의해 측정될 수 있다는 것이 인지되어야 한다. 차폐 효율 (ME)은 활성화가능한 항체의 K_{app} 를 동일한 조건 하에 측정된 이필리무맙의 K_D 로 나눔으로써 계산된다.

[0291] 표 9: K_{app} 및 ME 값

	CM 2001		CM 3001		CM 2008		CM 2011		CM 2012		NSUB	
	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME
YV04-YV1	17.8	57										
YV06-YV1	0.6	2										
YV09-YV1	33.6	112	44.4	126								
YV23-YV1	11.4	38	13.8	39								
YV24-YV1			9.0	29								
YV27-YV1	0.7	2.3	0.8	2.3								
YV29-YV1	0.7	2.3	0.8	2.3								
YV32-YV1	0.9	3.0	1.2	3.4								
YV33-YV1	1.3	4.3	1.9	5								
YV35-YV1	3.7	12.3	5.3	15								
YV39-YV1	16.9	56	14.3	41	31.4	135	13.2	57	14.9	64	31.8	137
YV41-YV1	14.4	48	22.6	65								
YV51-YV1	4.4	15	4.9	14								
YV52-YV1	0.8	2.7	0.9	2.6								
YV53-YV1	4.1	14	5.3	15								
YV54-YV1	0.6	2	1.0	2.8								
YV55-YV1	4.8	16	6.0	18								
YV56-YV1	0.4	1.3	0.4	1								
YV57-YV1	0.4	1.3	1.6	4.6								
YV58-YV1	0.3	1	0.4	1								

[0292]

[0293] 표 10은 YV1 마우스 Ig2a 포맷의, 다양한 차폐 모이어티 및 절단가능한 모이어티를 포함하는 본원에 개시된 활성화가능한 항체에 대한 K_{app} 및 ME 값을 제공한다. 제공된 값은 도면에 도시된 데이터로부터 계산하였다.

[0294] 표 10: K_{app} 및 ME 값

	CM 2001		CM 2006		CM 2007		CM 2008		CM 2009	
	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME
YV04-YV1	5.7	16.2	26.4	75	19.3	55	19.1	54	16.4	47
YV23-YV1			12.5	36	7.8	22	2.7	8	9.4	27
YV39-YV1	18.0	51	23.9	68			17.6	50	18.0	51

[0295]

[0296] 표 11은 YV1 마우스 IgG2a 포맷의, 보다 높은 ME 값을 갖는 차폐 모이어티 및 2012 절단가능한 모이어티를 포함하는 활성화가능한 항체에 대한 K_{app} 및 ME 값을 제공한다. 제공된 값은 도면에 도시된 데이터로부터 계산하였다.

[0297] 표 11: K_{app} 및 ME 값

	CM 2001		CM 2011		CM 2012		NSUB	
	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME
YV39-YV1	18.0	51	18.0	51	12.9	144	29.8	85
YV61-YV1					17.9	200		
YV62-YV1					15.5	173		
YV63-YV1					104	1170		
YV64-YV1					56.5	631		
YV65-YV1					12.3	156		
YV66-YV1					18.9	242		
YV01-YV1					38.6	493		
YV02-YV1					14.8	189		

[0298]

[0299] 실시예 10:

[0300] 활성화가능한 CTLA-4 항체에 대한 탈아미드화, 이성질체화, 및 안정화 평가

[0301] 실시예 6에 제시된 바와 같이, 특정 활성화가능한 인간 항-CTLA-4 항체의 특정 절단가능한 모이어티 (CM) 서열에서 가능한 탈아미드화 부위를 다루기 위해, 다양한 CM 서열 (즉, 2001, 2011, 2012, 및 2008)을 사용하여 이러한 활성화가능한 항체를 제조하였다. 절단가능한 모이어티 2011, 2012, 및 2008에서, 2001 절단가능한 모이어티에서 발견되는 DNH 서열은 각각 DNP, ANP, 및 DQH로 대체되었다.

[0302] HEK 293 세포에서의 관련 구축물의 일시적 형질감염에 의해 이들 활성화가능한 CTLA-4 항체를 생산하고, 이를 펩티드 맵핑 액체 크로마토그래피 - 질량 분광분석법 (LC-MS)에 적용하여 잠재적인 파괴 생성물을 검출하였다. 본 발명의 활성화가능한 항-CTLA-4 항체에서 사용하기 위해 처음에 선택된 2001 (DNH) 절단가능한 모이어티는 PBS 중에서 4°C에서 7일 후 아스파라긴 (N) 잔기의 탈아미드화를 나타내었다 (6.4%). 강제 안정성 연구는 25°C에서 4주 동안 저장한 경우 18.5%에서 32.8%로의 탈아미드화의 증가, 및 40°C에서 1주 및 4주 동안 저장한 경우 각각 36.5% 및 66.6%의 탈아미드화를 보여주었다.

[0303] 이들 활성화가능한 CTLA-4 항체에서 2001이 갖는 탈아미드화 문제를 극복하기 위한 시도로 절단가능한 모이어티 2008, 2011 및 2012를 선택하였다. 이들 모두는 PBS 중에서 40°C에서 1주 동안 저장한 경우에, 2001의 6.4% 탈아미드화와 비교하여, 0.1% 이하의 탈아미드화를 가졌다. 그러나, 추가의 안정성 분석 (또한 LC-MS에 의한)은 2008 (DQH) 절단가능한 모이어티를 포함하는 이들 활성화가능한 CTLA-4 항체가 최소 탈아미드화를 나타내는 반면에, 다양한 조건 하에 아스파르테이트 잔기에서 유의한 아스파르테이트 이성질체화를 제시한다는 것을 제시하였다 (표 12 참조). 대조적으로, 2011 (DNP)은 최소 아스파르테이트 이성질체화를 나타내었다. 아스파르테이트 이성질체화는 아스파르테이트 잔기가 알라닌으로 대체된 2012 (ANP)의 경우에는 관련이 없었다.

[0304] 표 12: 이성질체화 값

온도	시간	절단가능한 모이어티 - 이성질체화 값		
		2011 (DNP)	2012 (ANP)	2008 (DQH)
-80°C	0일 (T_0)	0.1%	N/A	1.8%
4°C	0일 (T_0)	0.1%	N/A	2.4%
25°C	3개월	0.2%	N/A	8.2%
40°C	3개월	0.2%	N/A	34.5%

[0305]

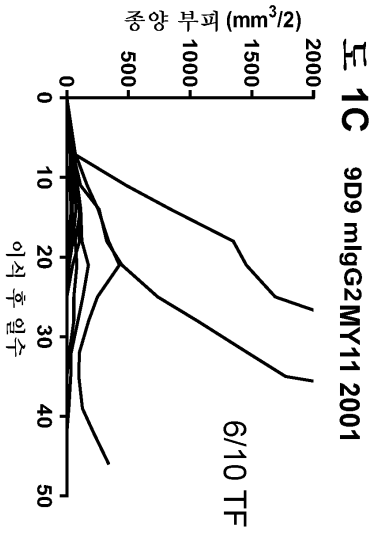
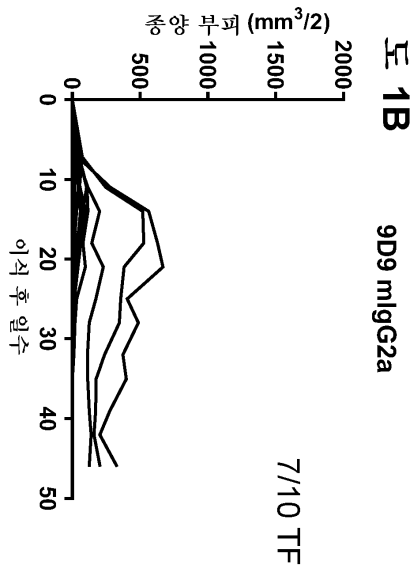
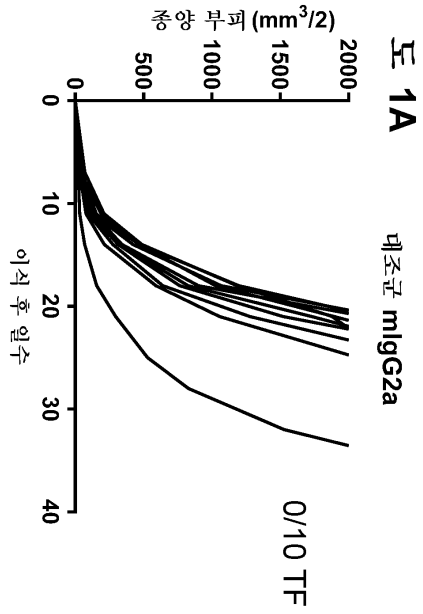
[0306] 그러나, 마우스, 래트, 및 시노몰구스 원숭이 혈청에서의 시험관내 안정성 연구는 이들 활성화가능한 CTLA-4 항체 중 2012 (ANP)의 경우 아스파라긴과 프롤린 잔기 사이의 실질적인 클리핑을 제시하였다 (표 13 참조). 2011 (DNP)은 허용가능하게 낮은 수준의 탈아미드화, 아스파르테이트 이성질체화, 및 경쇄 클리핑을 갖는 절단 가능한 모이어티로서 유지되었다.

[0307] 표 13: 아스파라긴과 프롤린 잔기 사이에서 관찰된 클리핑의 정도

혈청	절단가능한 모이어티 - 아스파라긴과 프롤린 잔기 사이의 클리핑	
	2011 (DNP)	2012 (ANP)
마우스	-	++
시노	+/-	+++

[0308]

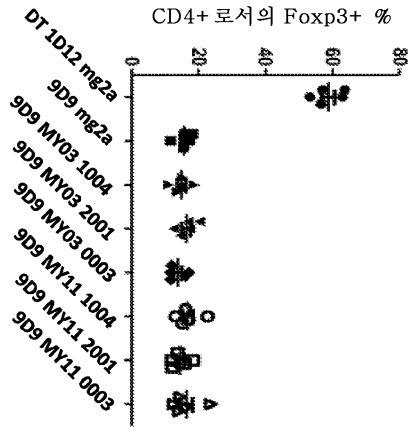
[0309] 본원에 언급된 모든 공개물, 특허, 특허 출원, 인터넷 사이트, 및 수탁 번호/데이터베이스 서열 (폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드 서열 둘 다 포함)은 각각의 개별 공개물, 특허, 특허 출원, 인터넷 사이트, 또는 수탁 번호/데이터베이스 서열이 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 같이 모든 목적상 그 전문은 동일한 범위로 본원에 참조로 포함된다.



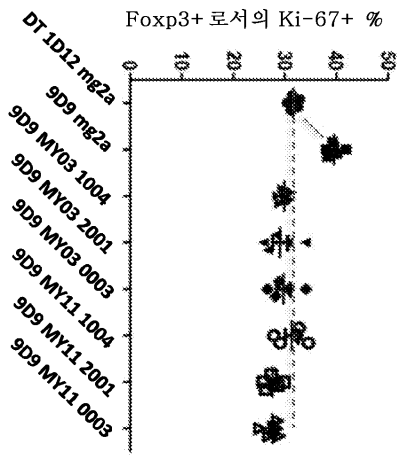
도면
도면1

도면2

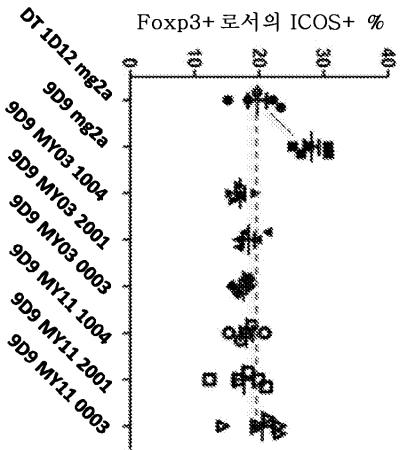
도 2A 종양, CD4+ 로서의 Foxp3+



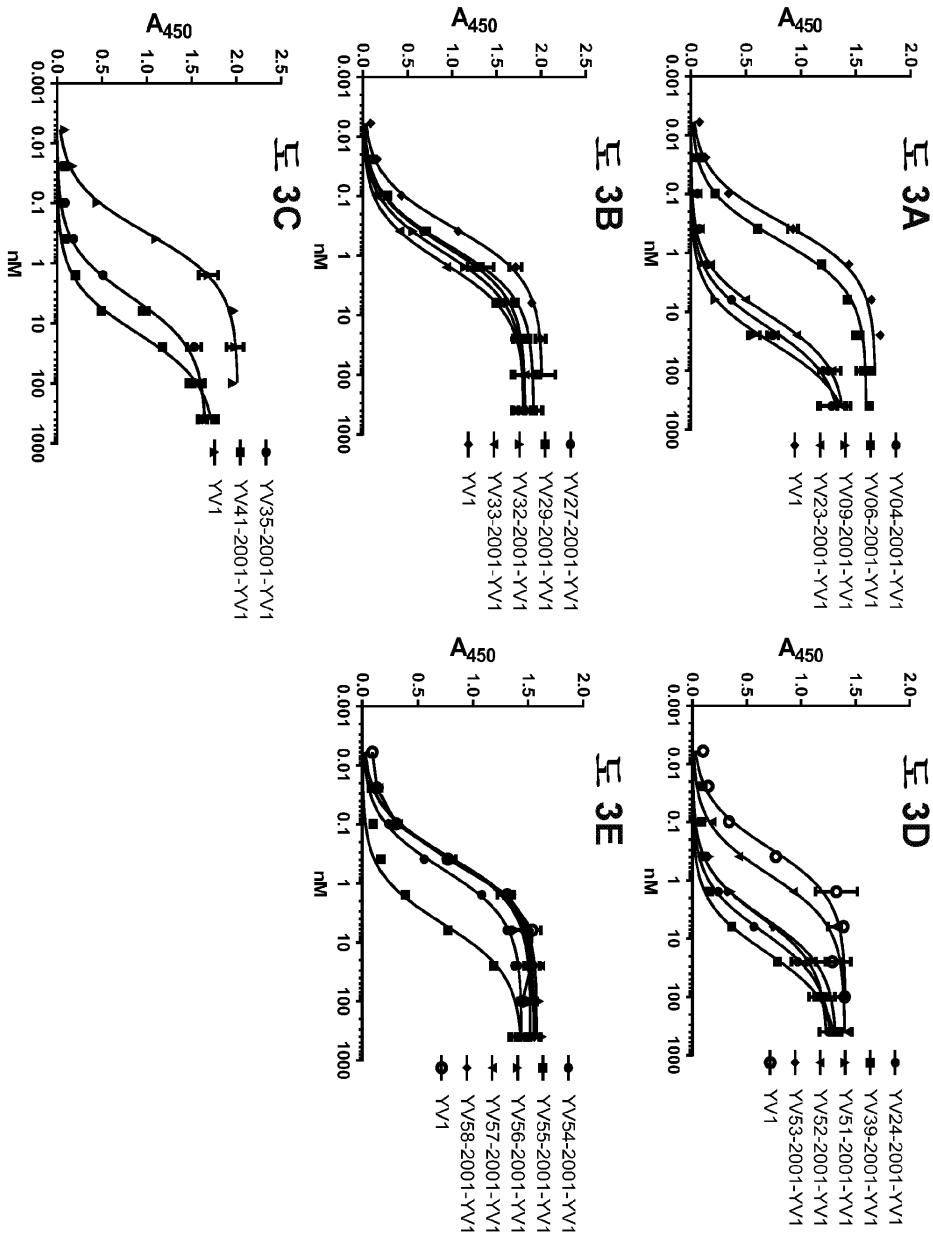
도 2B 비장, Foxp3+ 로서의 Ki-67+



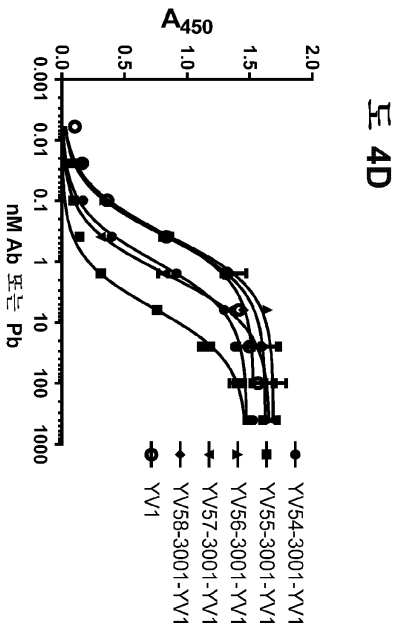
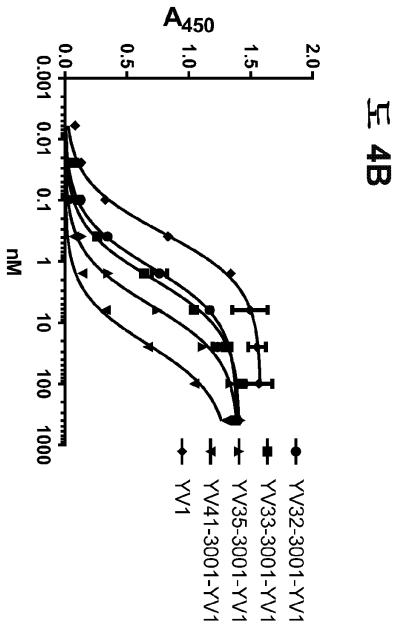
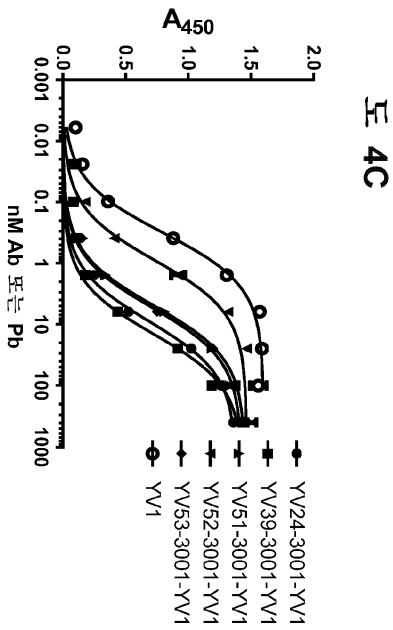
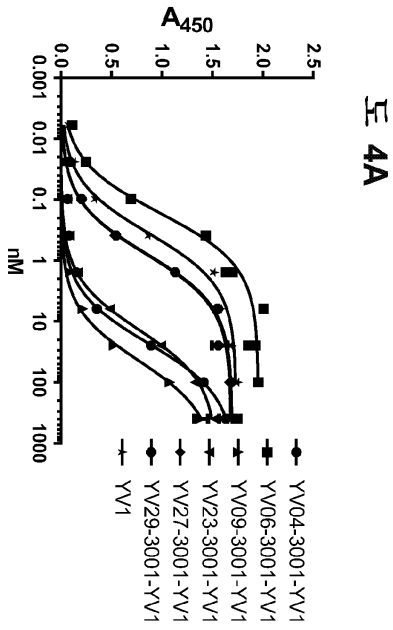
도 2C 비장, Foxp3+ 로서의 ICOS+



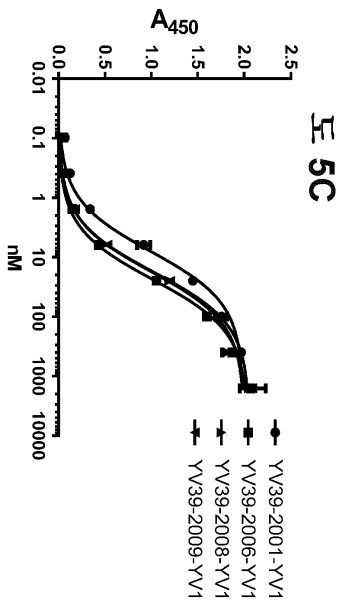
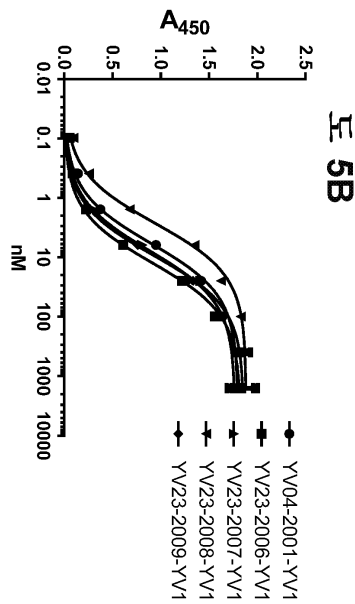
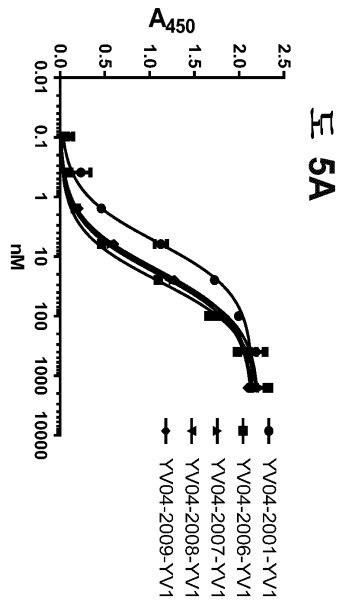
도면3



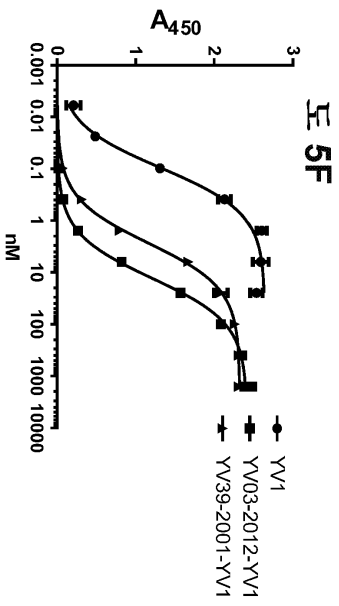
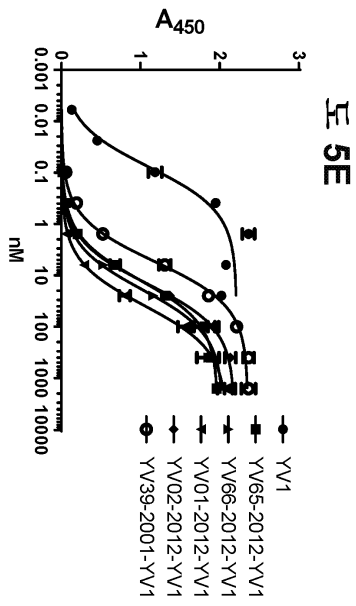
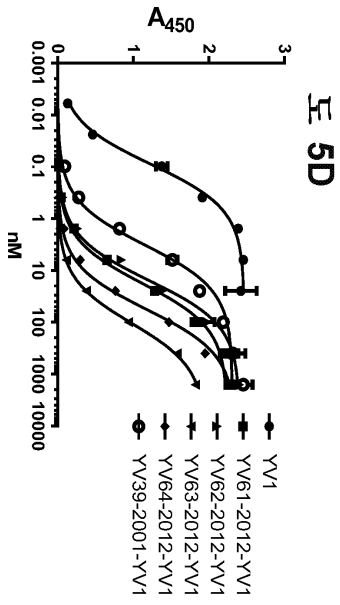
도면4



도면5i

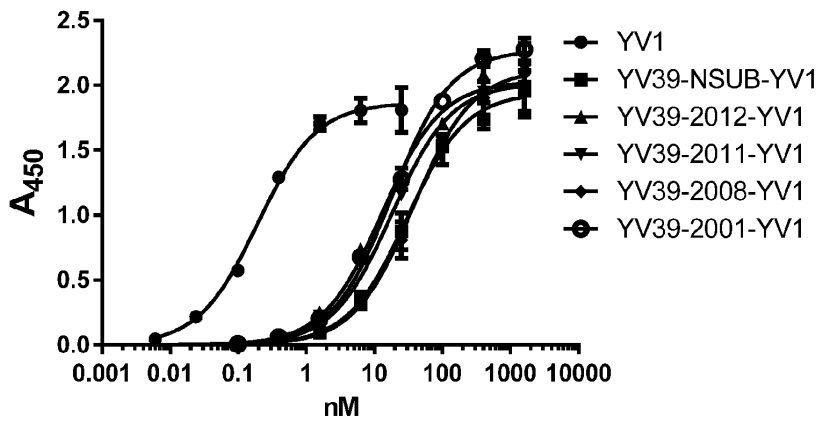


도면5ii

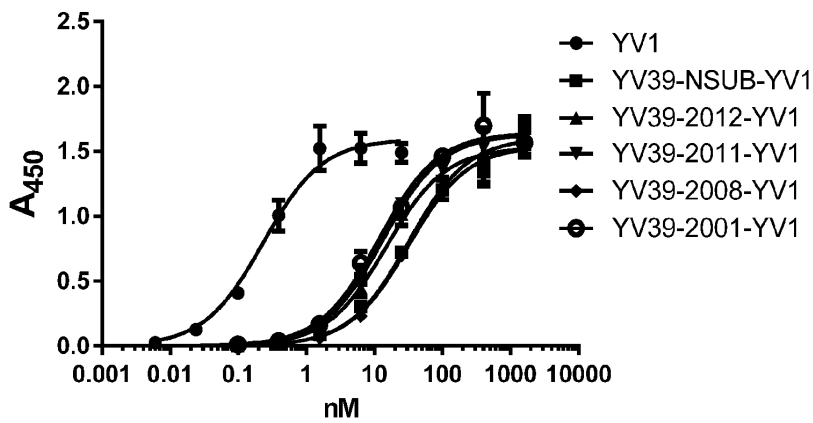


도면6

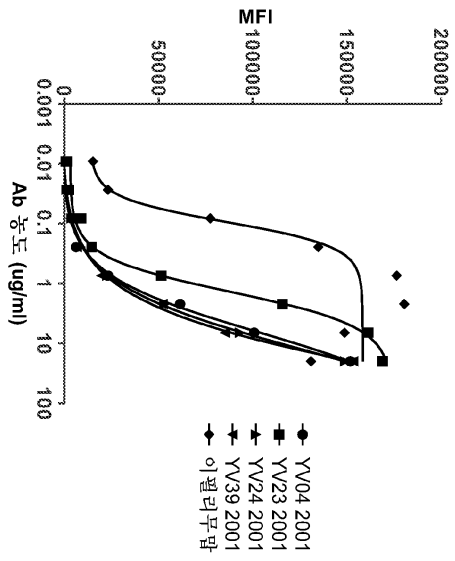
도 6A



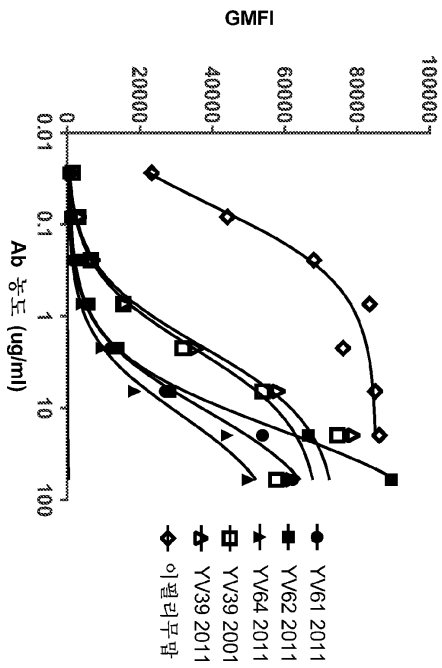
도 6B



도면7i

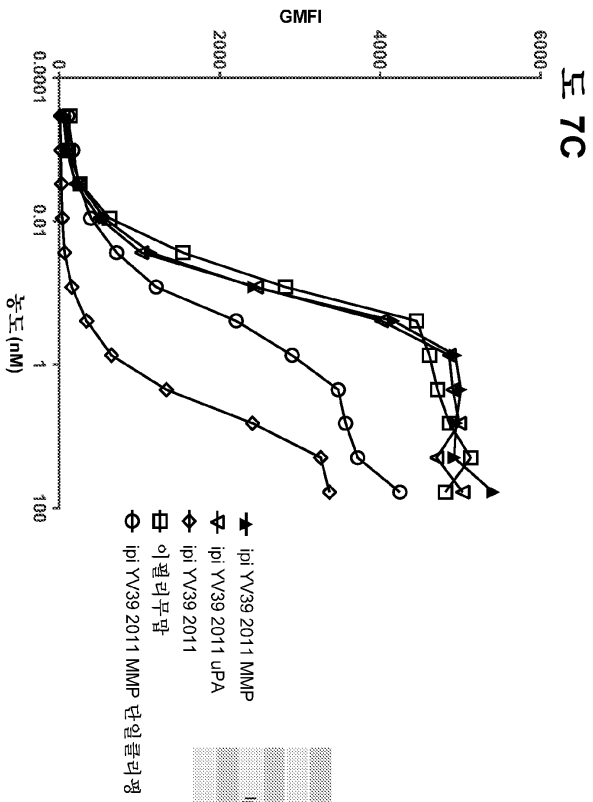


도 7A



도 7B

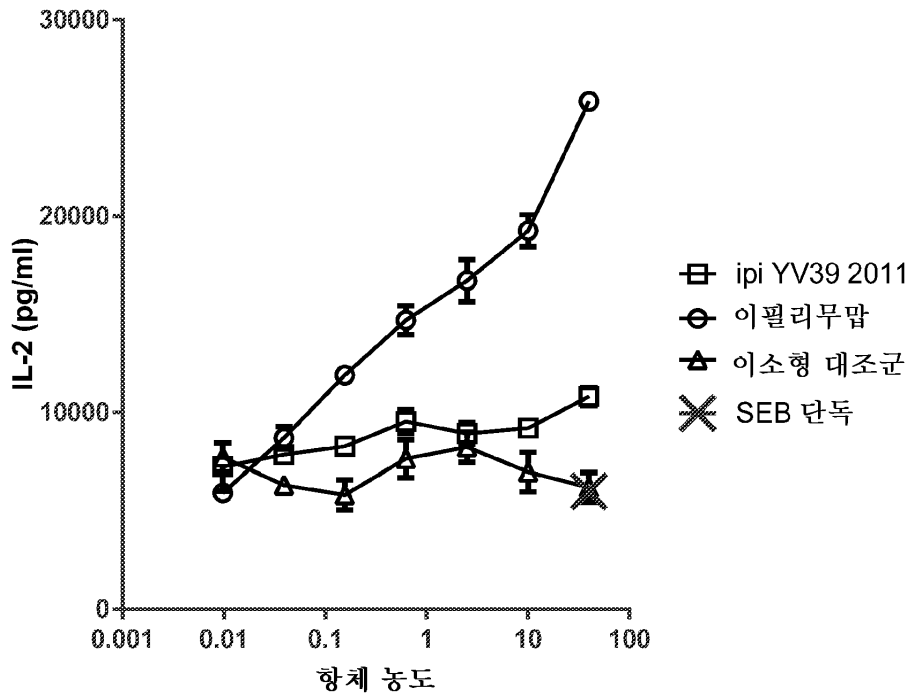
도면7ii



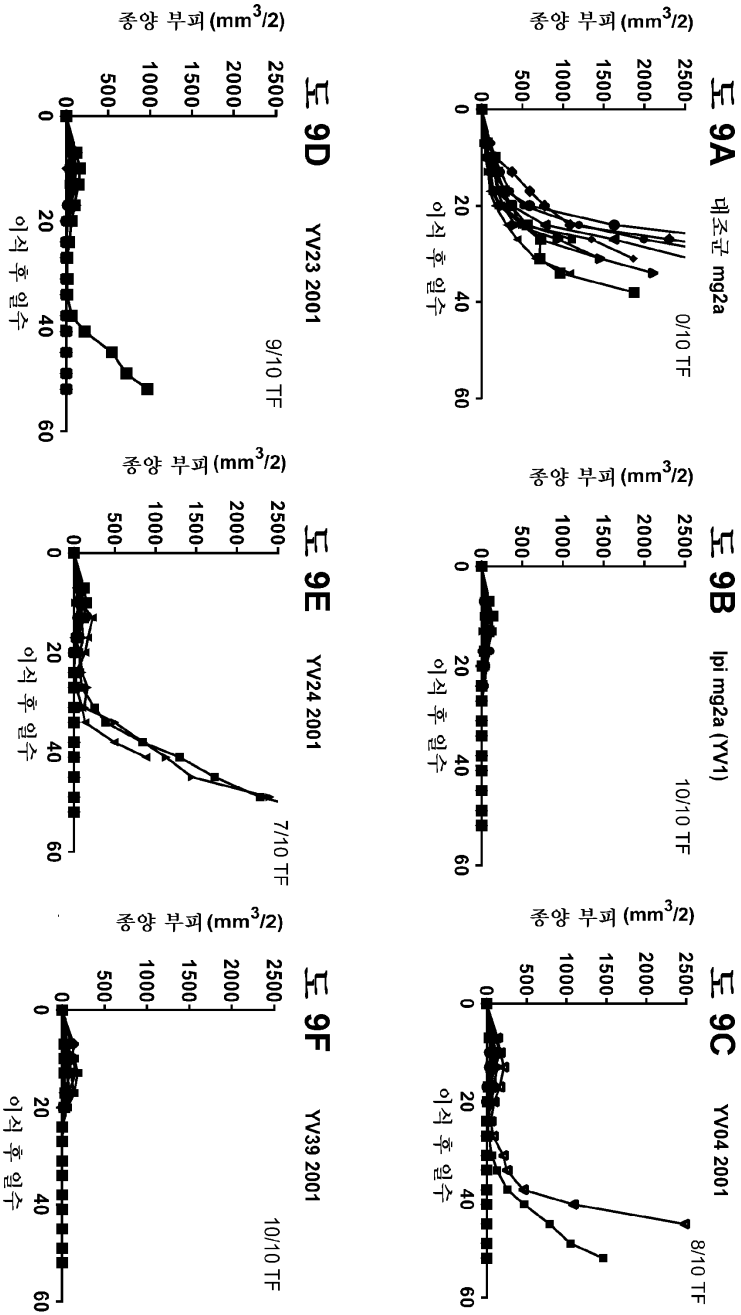
도 7D

샘플	ECSO (nm)
ip1 YV39 2011 이펠리부람	2.2
ip1 YV39 2011 MMP 단일클린 평	0.54
ip1 YV39 2011 MMP 클린 평	2.8
ip1 YV39 2011 MMP 클린 평	0.85
ip1 YV39 2011 uPA 클린 평	0.76

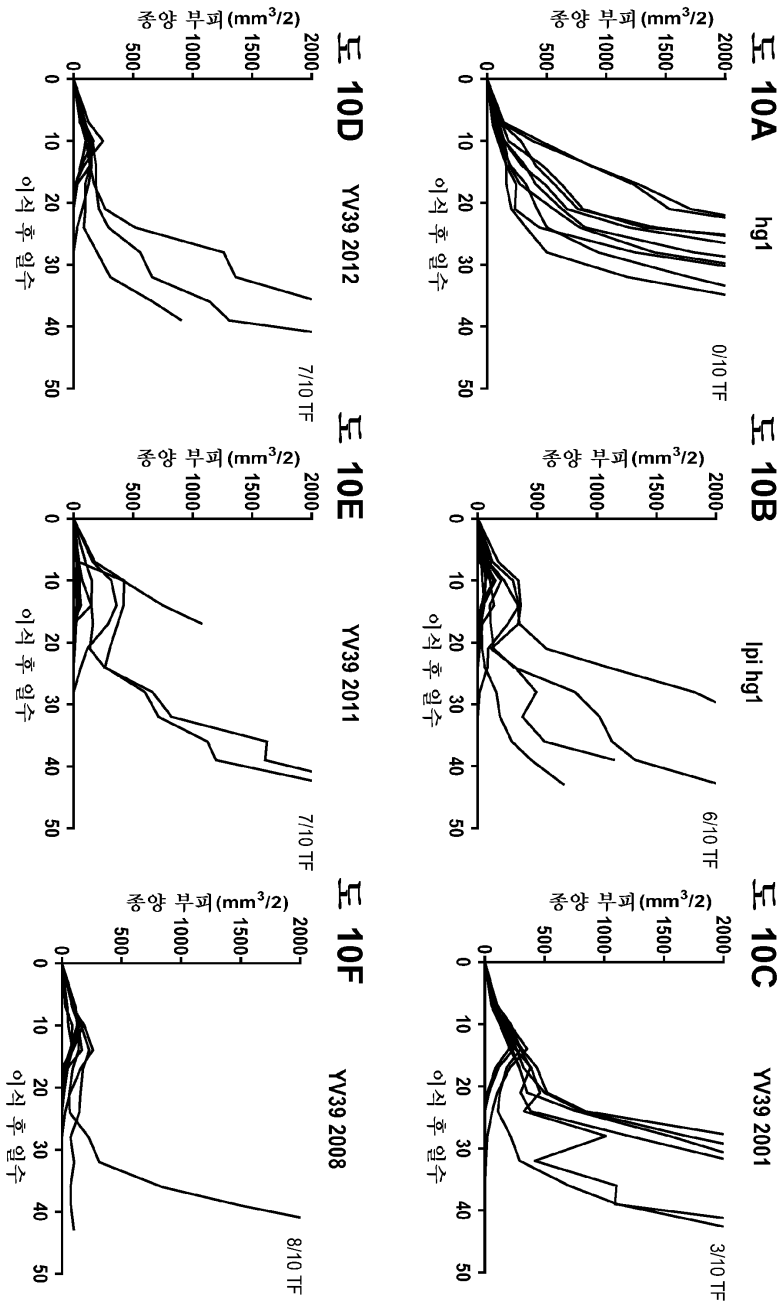
도면8



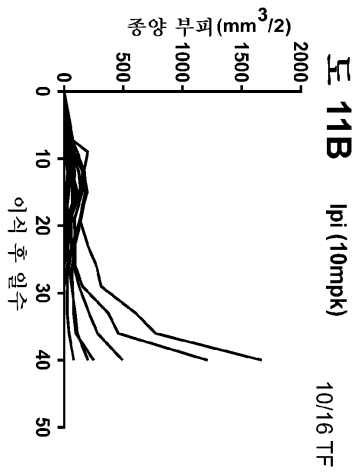
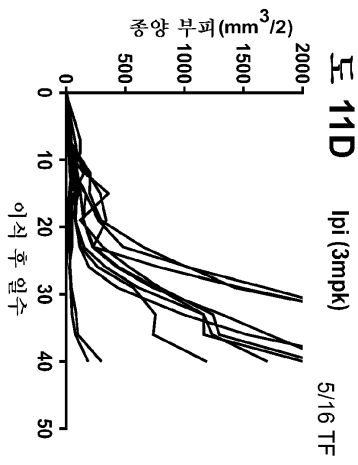
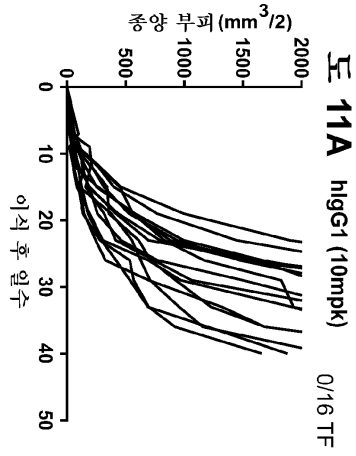
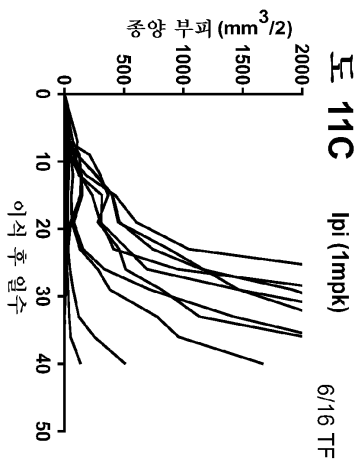
도면9



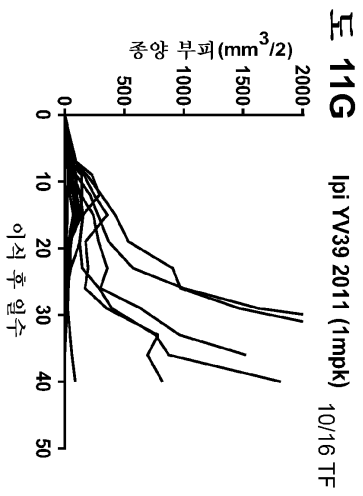
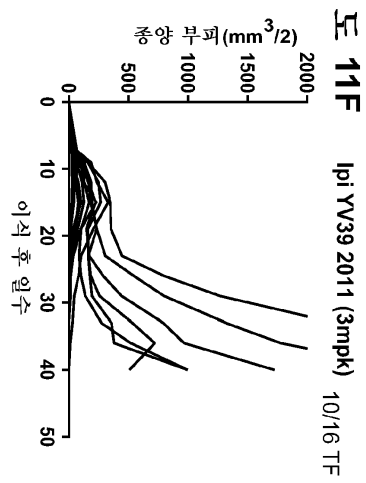
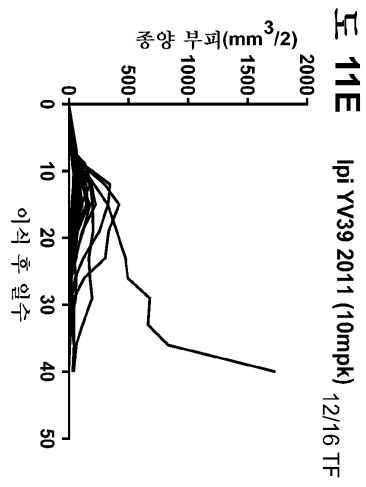
도면10



도면11i



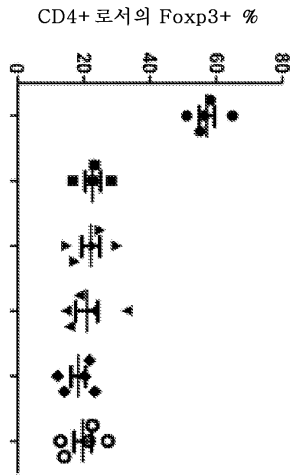
도면11i



도면12i

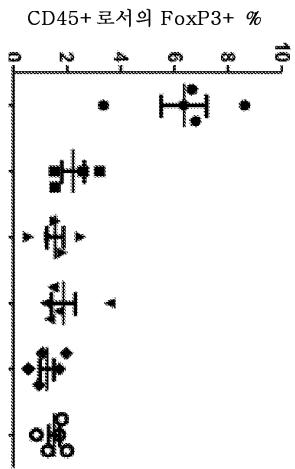
도 12A

CD4+ 로서의 FoxP3+ (중양)



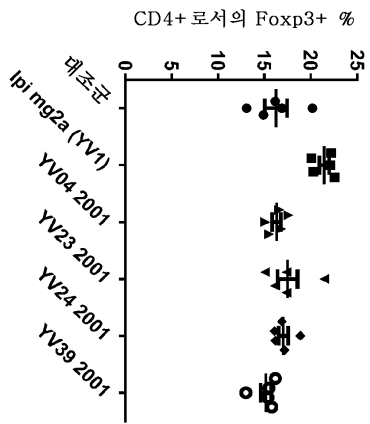
도 12B

CD45+ 로서의 FoxP3+ (중양)

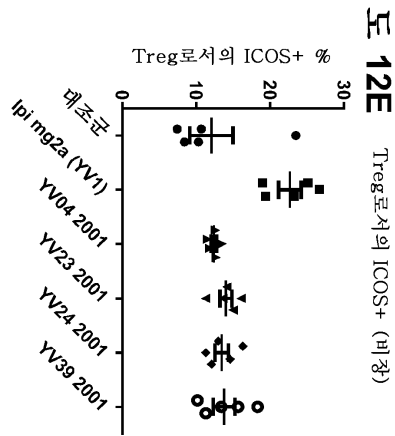
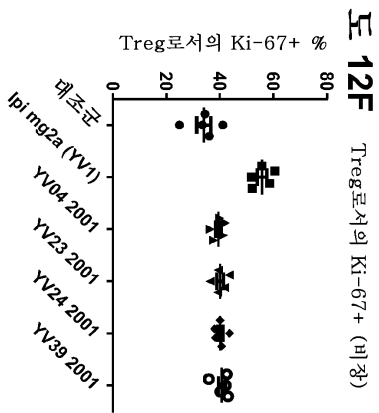
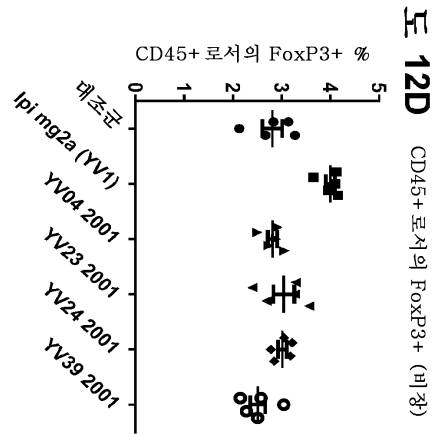


도 12C

CD4+ 로서의 FoxP3+ (비장)



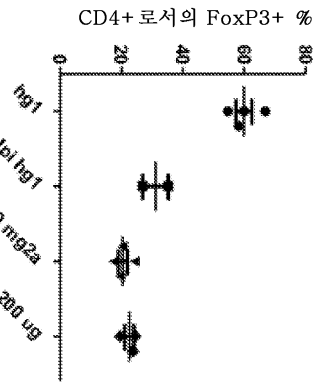
도면12ii



도면13

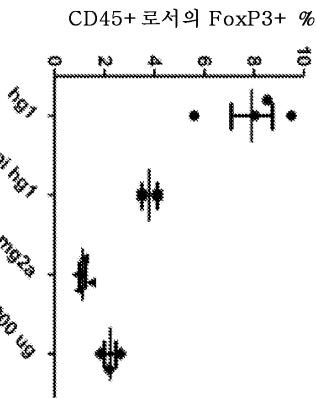
도 13A

CD4+ 로서의 FoxP3+ (종양)



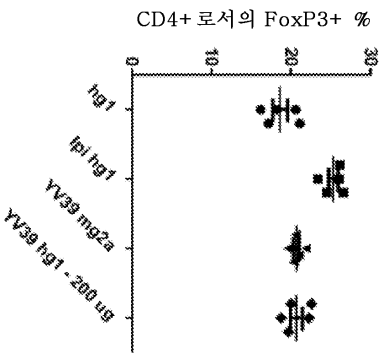
도 13B

CD45+ 로서의 FoxP3+ (종양)



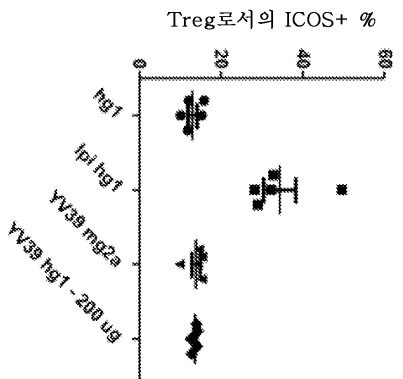
도 13C

CD4+ 로서의 FoxP3+ (비장)



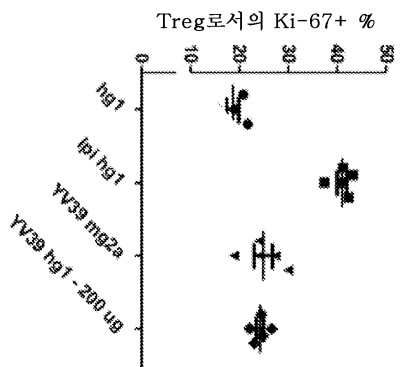
도 13D

Treg로서의 ICOS+ (비장)

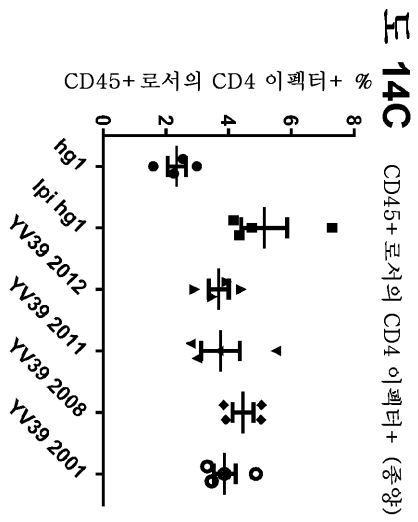
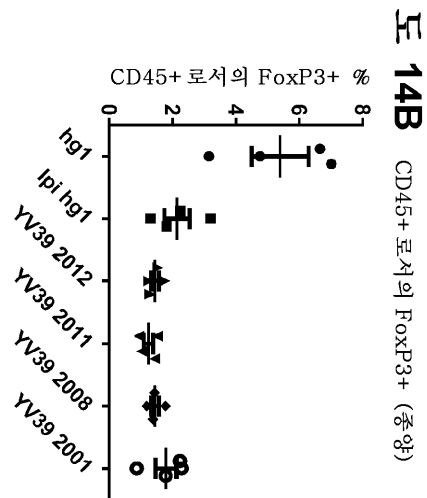
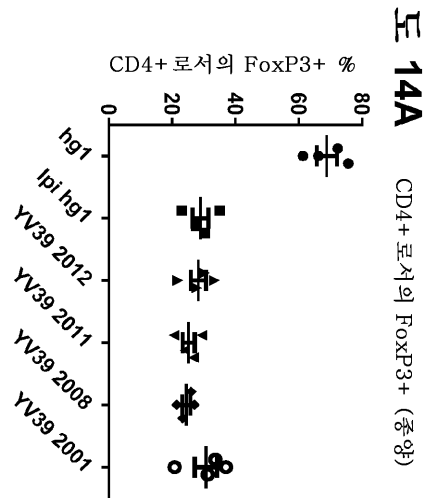


도 13E

Treg로서의 Ki-67+ (비장)



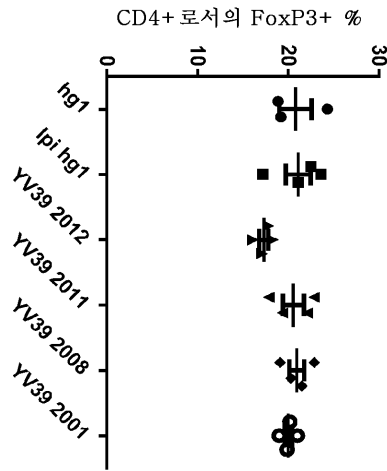
도면14i



도면14i

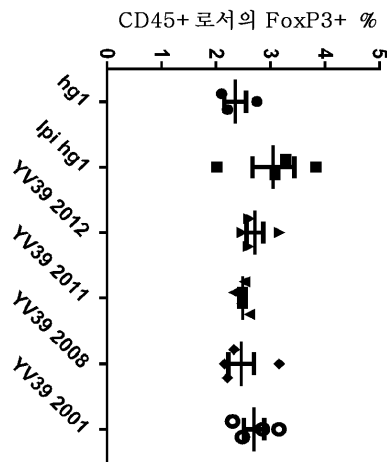
도 14D

CD4+ 로서의 FoxP3+ (비장)



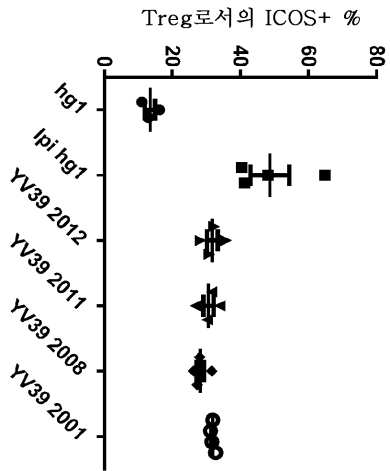
도 14E

CD45+ 로서의 FoxP3+ (비장)



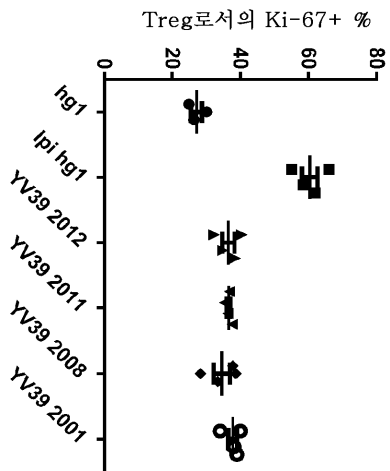
도 14F

Treg로서의 ICOS+ (비장)

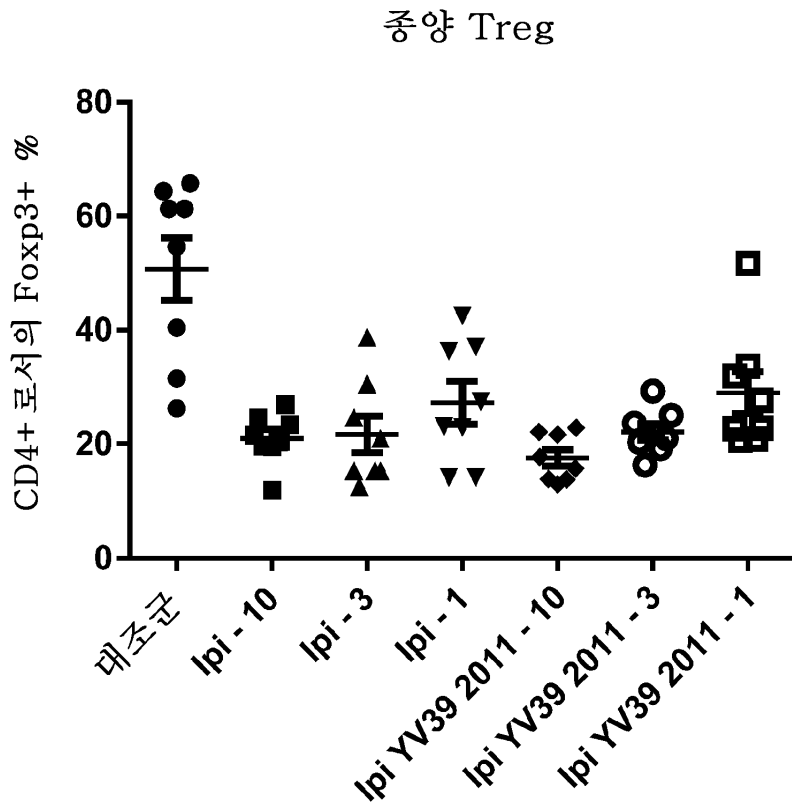


도 14G

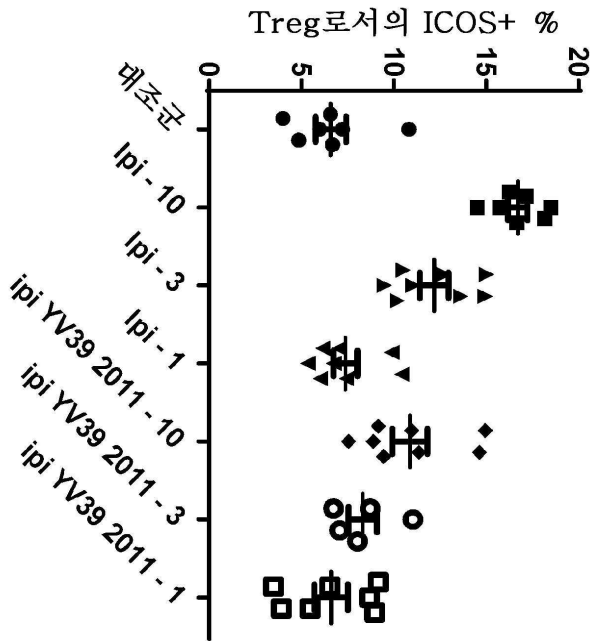
Treg로서의 Ki-67+ (비장)



도면15

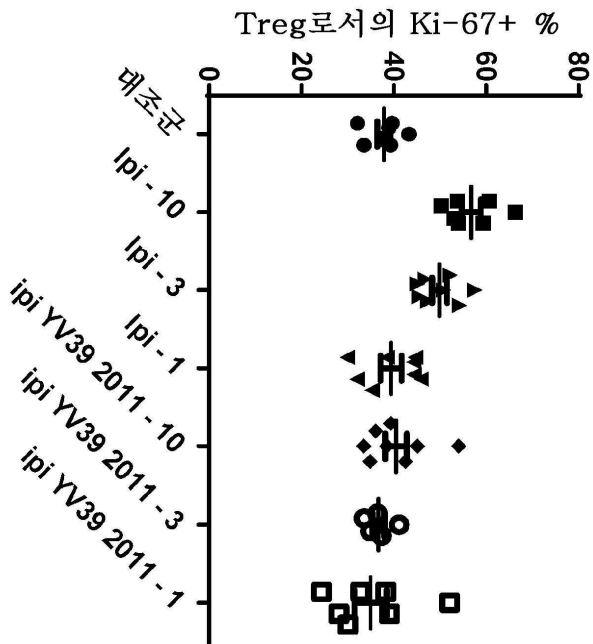


도면16



도 16A

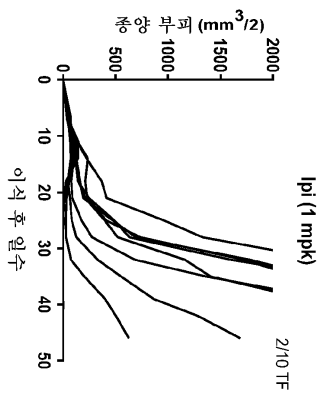
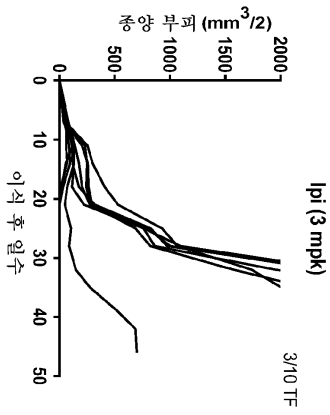
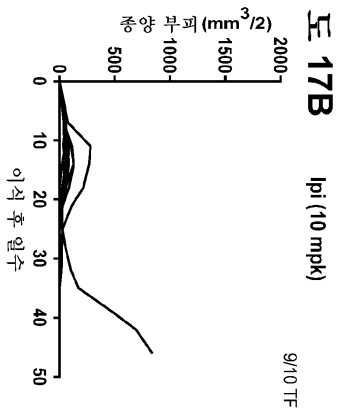
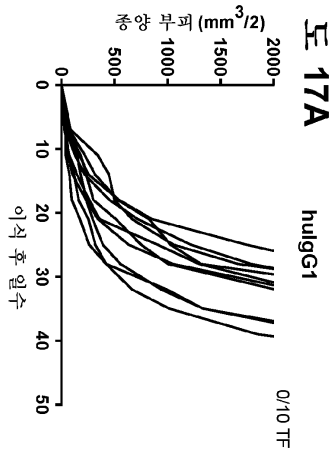
비장-Treg로서의 ICOS



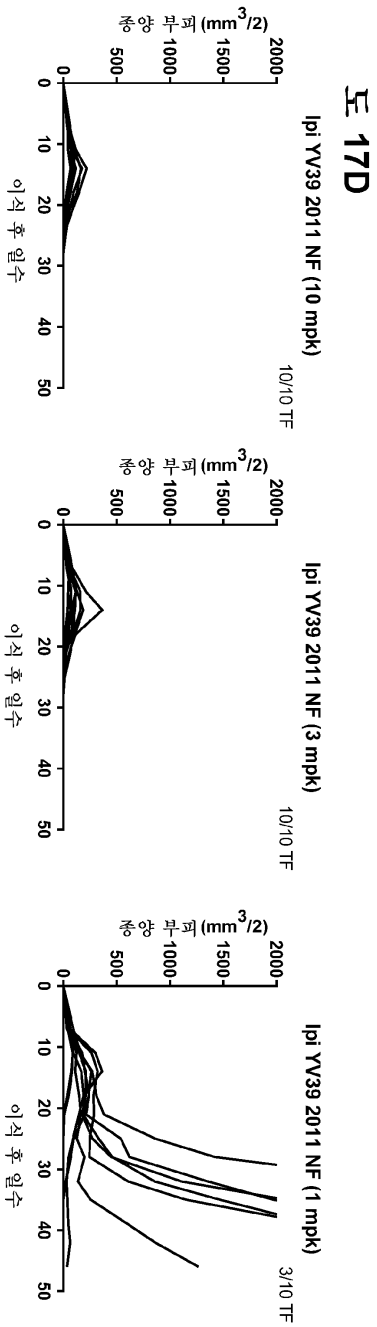
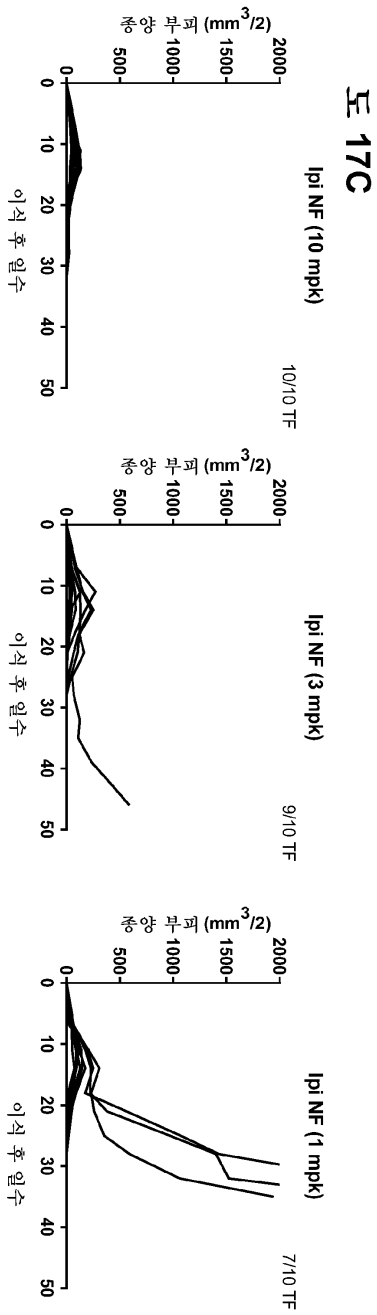
도 16B

비장 Treg로서의 Ki-67

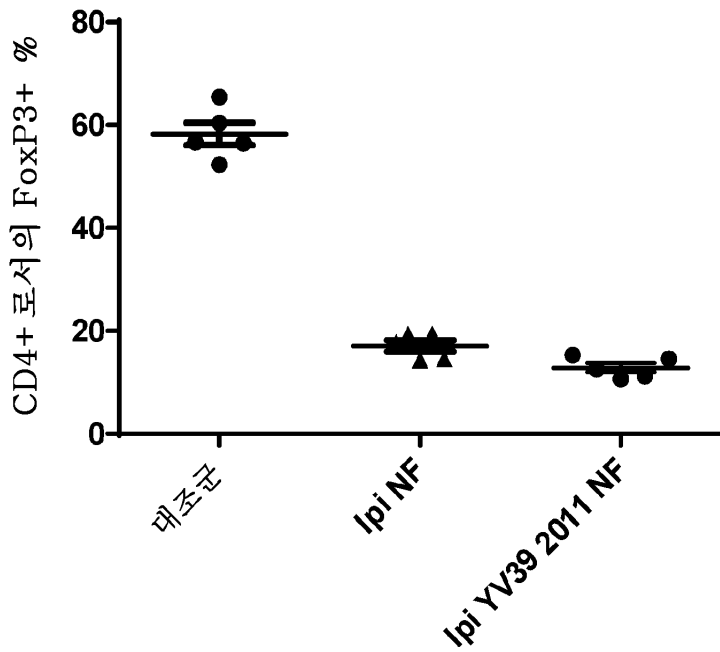
도면17i



도면17i



도면18

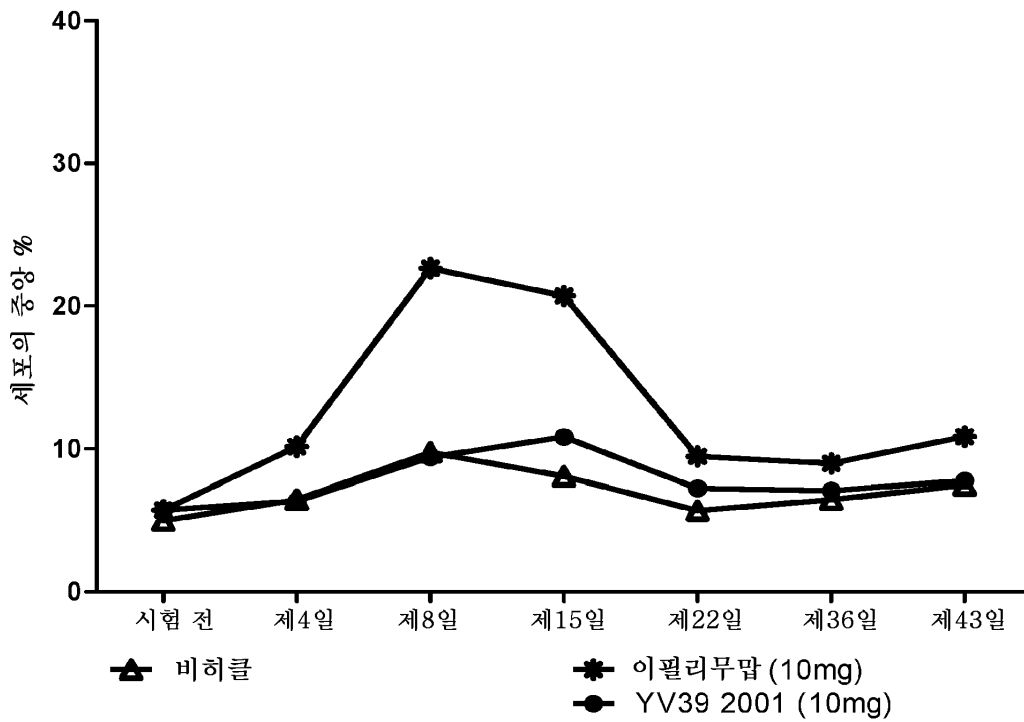


도면19

	FcR	IgG1	NF
		Ipi (nM)	Ipi NF (nM)
인간 FcR	hCD64	0.2	0.18
	hCD32a-H131	920	900
	hCD32a-R131	1100	730
	hCD32b	>5000	4200
	hCD16a-V158	310	9.5
	hCD16a-F158	4600	190
	hCD16B-NA1	>5000	1800
	hCD16B-NA2	4200	110
시노 FcR	cyCD64	11	5.6
	cyCD32a	2700	2300
	cyCD32b	1900	2000
	cyCD16	370	7.5
마우스 FcR	mCD64	62	69
	mCD32	1300	1100
	mCD16	3100	2700
	mFcγRIV	29	6.3

도면20

CD4+ T 세포로서의 Ki67



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

<120> ACTIVATABLE ANTI-CTLA-4 ANTIBODIES AND USES THEREOF

<130> 3338.059PC02/ELE/PAC/DKC

<160> 570

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV1

<400> 1

Asp Phe Ser Cys Leu His Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 2

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV2

<400> 2

Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr
 1 5 10 15

<210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV3

<400> 3

Leu His Cys Arg Thr Gln Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV4

<400> 4

Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV5

<400> 5

Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys
 1 5

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV6

<400> 6

Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys

1 5 10

<210>

7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV7

<400> 7

Cys Pro Asn His Pro Met Cys

1 5

<210> 8

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV8

<400> 8

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

1 5 10 15

<210> 9

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV9

<400> 9

Phe Gly Thr Ala Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Trp Gln

1 5 10 15

<210> 10

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV10
 <400> 10
 Ser Ala Cys Ala Tyr Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15
 <210> 11
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety - YV11
 <400> 11
 Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys
 1 5 10
 <210> 12
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety - YV12
 <400> 12
 Cys Arg Thr Gln Ile Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys
 1 5 10
 <210> 13
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety - YV13
 <400> 13
 Leu His Cys Arg Thr Gln Ile Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15
 <210> 14
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety - YV14

<400> 14

Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Trp Gln

1 5 10

<210> 15

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV15

<400> 15

Gly Thr Ala Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Trp Gln

1 5 10

<210> 16

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV16

<400> 16

Cys Ala Tyr Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10

<210> 17

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV17

<400> 17

Gln Glu Cys His Leu Tyr Met Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 18

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV18

<400> 18

Cys His Leu Tyr Met Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10

<210> 19

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV19

<400> 19

Gly Gln Cys Gln Phe Tyr Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV20

<400> 20

Leu Ser Thr Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 21

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV21

<400> 21

Cys Leu His Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV22

<400> 22

Cys Leu His Ser Met Tyr Asn Val Cys

1 5
<210> 23
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Masking Moiety - YV23
<400> 23

Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10
<210> 24
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Masking Moiety - YV24
<400> 24

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10
<210> 25
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Masking Moiety - YV25
<400> 25

Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10

<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Masking Moiety - YV26
<400> 26

Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys

1 5

<210> 27

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV27

<400> 27

Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys

1 5 10

<210> 28

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV28

<400> 28

Cys Ala Gln Leu Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr

1 5 10

<210> 29

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV29

<400> 29

Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Ala His Thr

1 5 10

<210> 30

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV30

<400> 30

Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro Ala Thr

1 5 10

<210> 31

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV31

<400> 31

Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr

1 5 10

<210> 32

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV32

<400> 32

Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Trp Gln

1 5 10

<210> 33

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV33

<400> 33

Cys Pro Asn His Pro Met Cys Ala Asp Trp Gln

1 5 10

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV34

<400> 34

Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Ala Trp Gln

1 5 10

<210> 35

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV35

<400> 35

Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Ala Gln

1 5 10

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV36

<400> 36

Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Trp Ala

1 5 10

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV37

<400> 37

Gly Thr Ala Cys Pro Asn His Pro Met Cys

1 5 10

<210> 38

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV38

<400>

38

Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys

1 5 10

<210> 39

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV39

<400> 39

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10

<210> 40

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV40

<400> 40

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

1 5 10

<210> 41

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV41

<400> 41

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Ala

1 5 10

<210> 42

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV42

<400> 42

Phe Gly Thr Ala Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Trp Gln

1 5 10 15

<210> 43

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV43

<400> 43

Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Phe Gln

1 5 10

<210> 44

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV44

<400> 44

Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Tyr Gln

1 5 10

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV45

<400> 45

Cys Pro Asn His Pro Leu Cys Pro Tyr

1 5

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV46

<400> 46

Cys Pro Asn His Pro Leu Cys Pro Ala

1 5

<210> 47

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV47

<400> 47

Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Tyr Pro

1 5 10

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV48

<400> 48

Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Tyr Ala

1 5 10

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV49

<400> 49

Cys Leu Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Tyr Pro

1 5 10

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV50

<400> 50

Cys Leu Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Tyr Ala

1 5 10

<210> 51

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV51

<400> 51

Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Ile Cys His Asp Trp Gln

1 5 10 15

<210> 52

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV52

<400> 52

Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Trp Gln

1 5 10 15

<210> 53

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV53

<400> 53

Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Ala Gln

1 5 10 15

<210> 54

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV54

<400> 54

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Ala Cys Leu Asp Pro

1 5 10

<210> 55

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV55

<400> 55

Cys Ala His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10

<210> 56

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV56

<400> 56

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Ala Asp Pro

1 5 10

<210> 57

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV57

<400> 57

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Ala Pro

1 5 10

<210> 58

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV58

<400> 58

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Asp Ala

1 5 10

<210> 59

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV60

<400> 59

Lys Asn Thr Cys Thr Tyr Val Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 60

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV61

<400> 60

Tyr Ile Ser Asp Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Gln

1 5 10 15

<210> 61

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV62

<400> 61

Phe Arg Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Arg

1 5 10 15

<210> 62

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV63

<400> 62

Arg Glu Cys His Met Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 63

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV64

<400> 63

Ala Val Cys His Met Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Phe

1 5 10 15

<210> 64

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV65

<400> 64

Arg Ser Cys Pro Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr

1 5 10 15

<210> 65

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety - YV66

<400> 65

Gln Pro Cys Ala Gln Met Phe Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr

1 5 10 15

<210> 66

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 66

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

1 5 10 15

<210> 67

<211> 15

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 67

Asp Phe Ser Cys Leu Tyr Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 68

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 68
 Asp Val Ser Cys Met Tyr Met Met Tyr Asn Phe Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 69

Cys Pro Asn His Pro Met Cys

1 5

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 70

Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Pro Tyr

1 5 10

<210> 71

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 71

Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Pro Ala

1 5 10

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 72

Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Pro Tyr

1 5 10

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 73

Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Pro Ala

1 5 10

<210> 74

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 74

Gly Phe Pro Cys Met Tyr Ser Met Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 75

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 75

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

1 5 10 15

<210> 76

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 76

Ile Pro Cys Asp Tyr Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 77

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 77

Gln Val Cys His Ala Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 78

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 78

Arg Met Tyr Cys Thr Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 79

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 79

Ala Leu Ser Cys Met Tyr Ile Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 80

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 80

Asp Phe Ser Cys Met Tyr Val Met Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 81
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 81
 Asp Phe Ser Cys Val Tyr Ser Met Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 82
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 82
 Asp Met Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys Tyr Asp Tyr Arg

1 5 10 15

<210> 83
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 83
 Asp Met Asn Thr Cys Pro Arg His Pro Met Cys His Asp Tyr His

1 5 10 15

<210> 84
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 84
 Asp Ser Arg Cys Met Tyr Val Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 85

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 85

Glu His Leu Cys Thr Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 86

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 86

Glu Leu Ser Cys Val Tyr Ser Met Phe Gly Phe Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 87

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 87

Phe Thr Asn Asn Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Leu

1 5 10 15

<210> 88

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 88

Gly Phe Ser Cys Thr Tyr Ile Met Tyr Asp Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 89

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 89

Gly Ser Ser Cys Met Tyr Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 90

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 90

His Phe Ser Cys Met Tyr Ile Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 91

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 91

Leu His Cys Gly Met Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Lys

1 5 10 15

<210> 92

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 92

Leu Pro Cys Gln Met Trp Met Phe Gly His Asn Leu Cys Pro His

1 5 10 15

<210> 93

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 93

Leu Pro Cys Thr Met Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 94

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 94

Leu Thr Cys His His Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 95

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 95

Asn Phe Ser Cys Met Tyr Ser Met Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 96

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 96

Asn Asn His Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Ile Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 97

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 97
 Asn Arg Ser Cys Met Tyr Ile Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 98
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety

<400> 98
 Asn Ser Cys Thr Met Phe Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 99
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety

<400> 99
 Asn Thr Cys Glu Leu Tyr Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 100
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 100
 Gln His Cys Asp Met Trp Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 101
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety

<400> 101
 Gln His Cys Pro Met Tyr Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Phe
 1 5 10 15

<210> 102

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 102

Gln Val Cys His Ile Gln Met Tyr Gly Phe Asp Leu Cys Pro His
 1 5 10 15

<210> 103

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 103

Arg Ala Cys Asp Tyr Trp Met Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 104

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 104

Arg Gln Cys His Met Gln Met Phe Gly Tyr Asp Leu Cys Pro Phe
 1 5 10 15

<210> 105

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 105

Ser Gly Ser Cys Leu Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 106

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 106

Ser Asn Gly Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 107

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 107

Ser Thr Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His

1 5 10

<210> 108

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 108

Ser Tyr Lys Cys Leu Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 109

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 109

Val Leu Tyr Cys Thr Tyr Val Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 110

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 110

Val Asn Cys Gly Met Trp Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Lys

1 5 10 15

<210> 111

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 111

Tyr Gly Ser Cys Leu Tyr Ser Phe Tyr Asn Ile Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 112

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 112

Tyr Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr

1 5 10 15

<210> 113

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 113

Ala Ala Cys Asp Leu Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 114

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 114

Ala Phe Cys Thr Leu Ala Pro Tyr Asn Gln Ala Cys Ile Ala Asn

1 5 10 15

<210> 115

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 115

Ala Gly Ser Cys Leu Tyr Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 116

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 116

Ala Leu Cys Glu Asn Thr Met Tyr Gly Tyr His Leu Cys Pro Trp

1 5 10 15

<210> 117

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 117

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

1 5 10 15

<210> 118

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 118

Ala Pro Val Cys Asp Val Leu Met Phe Gly Phe Cys Met Gln Pro

1 5 10 15

<210> 119

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 119

Ala Gln Val Cys Ser Ile Met Met Tyr Gly Thr Cys Leu Met Pro

1 5 10 15

<210> 120

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 120

Ala Ser Thr Cys Met Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 121

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 121

Ala Val Cys Glu Phe Trp Met Phe Gly Phe Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 122

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 122
 Asp Ala Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys Tyr Asp Tyr His
 1 5 10 15

<210> 123

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 123

Asp Phe Ser Cys Ile Tyr Ile Met Phe Asp Val Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 124

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 124

Asp Phe Ser Cys Met Tyr Val Met Tyr Gly Phe Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 125

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 125

Asp Phe Thr Cys Met Tyr Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 126

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 126
 Asp Phe Thr Cys Thr Tyr Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15
 <210> 127
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 127
 Asp His Tyr Cys Thr Tyr Ile Met Tyr Ser Ile Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15
 <210> 128
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Masking Moiety
 <400> 128
 Asp Ile Cys Thr Asn Phe Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15
 <210> 129
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 129
 Asp Ile Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr His
 1 5 10 15
 <210> 130
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 130

Asp Lys Asn Thr Cys Pro Leu His Pro Met Cys His Asp Tyr Arg

1 5 10 15

<210> 131

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 131

Asp Met Asn Met Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Trp His

1 5 10 15

<210> 132

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 132

Asp Met Asn Ser Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Tyr His

1 5 10 15

<210> 133

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 133

Asp Met Asn Ser Cys Pro Asn His Pro Met Cys Tyr Asp Tyr Arg

1 5 10 15

<210> 134

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 134

Asp Met Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys Phe Asp Tyr Arg

1 5 10 15
 <210> 135
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 135
 Asp Met Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Phe Gln

1 5 10 15
 <210> 136
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 136
 Asp Met Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Tyr Arg

1 5 10 15
 <210> 137
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 137
 Asp Met Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys Tyr Asp Tyr His

1 5 10 15
 <210> 138
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 138
 Asp Met Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys Tyr Asp Tyr Lys

1 5 10 15

<210> 139
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 139
 Asp Met Ser Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Tyr Met
 1 5 10 15

<210> 140
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 140
 Asp Arg Asn Met Cys Pro Tyr His Pro Met Cys Tyr Asp Tyr Arg
 1 5 10 15

<210> 141
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 141
 Asp Ser Cys Ala Phe Met Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 142
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 142
 Asp Ser Cys Arg Ser Val Phe Asp Met Val Trp Asn Cys Trp Asn
 1 5 10 15

<210> 143

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 143
 Asp Thr Pro Asn Cys Pro His His Pro Met Cys His Asn His Met
 1 5 10 15

<210> 144
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 144
 Asp Val Ser Cys Leu Tyr Val Met Tyr Ser Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15
 <210> 145
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 145

Asp Trp Cys Ala Ser Met Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15
 <210> 146
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 146

Glu Phe Ser Cys Met Tyr Ser Met Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15
 <210> 147
 <211> 15

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 147
 Glu His Cys Asp Val Trp Met Phe Gly Phe Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15
 <210> 148
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 148
 Glu Pro Cys Asp Tyr Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15
 <210> 149
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Masking Moiety
 <400> 149
 Glu Gln Cys Thr Met Trp Met Tyr Gly Phe Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15
 <210> 150
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 150
 Glu Ser Ala Cys Ser Leu Arg Met Tyr Glu Val Cys Leu Gln Pro
 1 5 10 15
 <210> 151
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 151
 Glu Ser Cys Ala Ser Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro Arg Thr

1 5 10 15

<210> 152
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 152
 Glu Ser Cys Ser Tyr Trp Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 153
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 153
 Phe Ser Asn Thr Cys Pro His His Pro Met Cys Tyr Asp Tyr Arg

1 5 10 15

<210> 154
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 154
 Phe Trp Asn Thr Cys Pro His His Pro Met Cys His Asp Tyr Lys

1 5 10 15

<210> 155
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 155
Phe Tyr Gln Asn Cys Tyr Pro Pro Thr Trp Cys Ser Met Phe Ser
1 5 10 15
<210> 156
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
<400> 156
Gly Glu Cys Ser Tyr Trp Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15
<210> 157
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
<400> 157
Gly Gly Ser Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Ile Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15
<210> 158
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
<400> 158
Gly Gly Ser Cys Val Tyr Val Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15
<210> 159
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
<400> 159

Gly His Cys Leu Met His Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Lys

1 5 10 15

<210> 160

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 160

Gly His Cys Arg Met Ser Met Tyr Glu Met Thr Leu Cys Pro Arg

1 5 10 15

<210> 161

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 161

Gly Ile Ser Cys Val His Ile Met Phe Asn Phe Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 162

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 162

Gly Leu Cys Val Met Tyr Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 163

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 163

Gly Ser Cys Asp Tyr Trp Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 164

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 164

Gly Ser Tyr Cys Met Tyr Val Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 165

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 165

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

1 5 10 15

<210> 166

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 166

Gly Thr Ser Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Arg

1 5 10 15

<210> 167

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 167

Gly Thr Thr Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 168
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 168
 Gly Val Cys His Phe Phe Met Tyr Gly Val Ser Met Cys Pro Ala
 1 5 10 15

<210> 169
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 169
 Gly Val Pro Cys Trp Tyr Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 170
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 170
 Gly Val Ser Cys Met Tyr Ser Met Phe Asn Ile Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 171
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 171
 His Ala Lys Cys Val Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 172
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 172

His Asp Ser Cys Met Tyr Ser Met Tyr Asn Phe Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 173

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 173

His Gly Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Tyr Gln

1 5 10 15

<210> 174

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 174

His Lys Gly Cys Leu Tyr Ser Phe Tyr Asn Ile Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 175

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 175

His Lys Gly Cys Leu Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 176

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 176
 His Leu Ser Cys Met Tyr Ile Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 177

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 177

His Ser Ser Cys Ile Tyr Ser Met Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 178

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 178

His Thr Asn Met Cys Pro Tyr His Pro Met Cys Tyr Asp Tyr Lys
 1 5 10 15

<210> 179

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 179

His Thr Pro Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 180

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 180
 Ile Met Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Gln
 1 5 10 15
 <210> 181
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 181
 Ile Val Pro Cys Thr Tyr Met Met Phe Gly Val Cys Leu Gln Pro
 1 5 10 15
 <210> 182
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 182
 Lys Lys Cys Asp Tyr Trp Phe Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15
 <210> 183
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 183
 Lys Asn Thr Cys Val Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15
 <210> 184
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety

<400> 184
 Lys Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Pro
 1 5 10 15

<210> 185

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 185

Lys Pro Ser Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 186

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 186

Lys Arg Pro Cys Met Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 187

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 187

Lys Thr Ser Cys Met Tyr Ser Phe Tyr Asn Ile Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 188

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 188

Lys Thr Thr Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 189

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 189

Leu Asp Cys Gln Met Tyr Trp Trp Phe Gly Ala Cys Gly Asp Met

1 5 10 15

<210> 190

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 190

Leu His Cys Ala Ile Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Phe

1 5 10 15

<210> 191

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 191

Leu His Cys Pro Phe Gln Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro His

1 5 10 15

<210> 192

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 192

Leu His Cys Ser Met Tyr Met Tyr Gly Phe Asn Leu Cys Pro Asn

1 5 10 15

<210> 193
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 193
 Arg Glu Cys Met Ala Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 194
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 194
 Arg His Cys Gln Met His Met Phe Gly Tyr Asp Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 195
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 195
 Leu Ile His Cys Arg Tyr Val Met Tyr Gly Met Cys Leu Glu Pro

1 5 10 15

<210> 196
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 196
 Leu Leu Pro Cys Glu Val Met Gly Pro Ser Arg Cys Lys His Asp

1 5 10 15

<210> 197

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 197
 Leu Pro Cys His Ala Tyr Met Tyr Gly Tyr Ser Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15
 <210> 198
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Masking Moiety
 <400> 198
 Leu Pro Cys Leu Ala Tyr Met Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Asn
 1 5 10 15
 <210> 199
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 199
 Leu Pro Cys Met Ala Tyr Met Phe Gly Phe Asn Leu Cys Pro His
 1 5 10 15
 <210> 200
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 200
 Leu Pro Cys Asn Phe His Met Phe Gly Phe Asn Leu Cys Pro Tyr

 1 5 10 15
 <210> 201
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 201

Leu Gln Cys Ala Met Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 202

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 202

Leu Ser Ser Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 203

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 203

Leu Thr Cys Pro Phe Gln Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 204

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 204

Leu Thr Ser Gln Cys Ser Pro Trp Tyr Trp Cys Gln Ile Tyr Asp

1 5 10 15

<210> 205

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 205

Leu Tyr Cys Pro Tyr Met Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 206

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 206

Leu Tyr His Cys Thr Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 207

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 207

Leu Tyr Arg Cys Ile Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 208

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 208

Met Gly Cys Ser Met Arg Met Trp Gly Met Glu Leu Cys Pro Glu

1 5 10 15

<210> 209

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 209

Met Lys Cys Asp Tyr Trp Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 210

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 210

Met Asn His Cys Thr Leu His Met Tyr Asn Ile Cys Met Asp Pro

1 5 10 15

<210> 211

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 211

Met Asn Pro Glu Cys Pro His His Pro Met Cys His Asn Ser Asn

1 5 10 15

<210> 212

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 212

Met Pro Ala Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Ile Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 213

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 213
 Met Pro Gln Cys His Val Ile Met Tyr Asn Leu Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 214

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 214

Met Ser Thr Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 215

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 215

Met Thr Cys Asn Tyr Trp Phe Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 216

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 216

Met Tyr Cys His Gln Ser Met Phe Gly Phe Arg Met Cys Pro Asp
 1 5 10 15

<210> 217

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 217

Asn Ala Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr

1 5 10 15

<210> 218

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 218

Asn Asp Cys Asp Ile Ser Met Phe Asp Gln Ser Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 219

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 219

Asn Phe Ser Cys Val Tyr Val Met Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 220

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 220

Asn Phe Thr Cys Ala Leu Thr Met Tyr Glu Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 221

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 221

Asn Leu Cys His Ala Phe Met Phe Gly Phe Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 222

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 222

Asn Leu Asn Asn Cys Pro His His Pro Met Cys His Asp Tyr Gln

1 5 10 15

<210> 223

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 223

Asn Pro Pro Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Ile Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 224

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 224

Asn Ser Ala Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 225

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 225

Asn Val Cys Thr Val Ser Met Phe Gly Val Met Leu Cys Pro Ser

1 5 10 15

<210> 226

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 226

Pro Ala Cys Ala Thr Leu Met Tyr Ser Val Pro Leu Cys Pro Ala

1 5 10 15

<210> 227

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 227

Pro Ala Pro Cys Met Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 228

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 228

Pro Leu Cys Ala Glu Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Asn

1 5 10 15

<210> 229

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 229

Pro Gln Cys His Leu Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 230

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 230

Pro Arg Pro Cys Met Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 231

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 231

Gln His Cys Pro Phe Gln Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 232

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 232

Gln His Cys Gln Met His Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 233

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 233

Gln His Ser Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 234

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 234
 Gln Lys Cys His Ser Tyr Leu Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 235

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 235

Gln Lys Cys Asn Met Phe Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 236

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 236

Gln Met Asn Asp Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Tyr His
 1 5 10 15

<210> 237

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 237

Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro Ala Thr
 1 5 10 15

<210> 238

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 238
 Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro Arg Thr
 1 5 10 15
 <210> 239
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 239
 Arg Glu Cys His Phe Phe Phe Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15
 <210> 240
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 240
 Leu Asn Cys Gly Met Phe Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15
 <210> 241
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 241
 Arg Leu Cys Thr Ser Tyr Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Gln
 1 5 10 15
 <210> 242
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 242

Arg Leu Ser Cys Met Tyr Ser Met Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 243

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 243

Arg Asn Cys Pro Phe Val Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 244

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 244

Arg Asn Gly Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 245

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 245

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

1 5 10 15

<210> 246

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 246

Arg Pro Cys His Leu Tyr Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Asp

1 5 10 15
 <210> 247
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 247

Arg Pro Cys His Ser Tyr Met Tyr Gly Ile Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 248

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 248

Arg Ser Cys Asp Met Ile Met Phe Gly Phe Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 249

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 249

Arg Ser Cys Pro Met Trp Phe Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 250

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 250

Arg Ser Thr Val Cys Phe Tyr Asp Phe Cys Gly Pro Trp Glu Arg

1 5 10 15

<210> 251
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 251
 Arg Thr Cys His Phe Tyr Met Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 252
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 252
 Arg Thr Cys Ser Met Val Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 253
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 253
 Ser Gly Lys Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 254
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 254
 Ser Ile Val Cys Asp Leu Tyr Trp Glu Ala Thr Cys Leu Arg Pro
 1 5 10 15

<210> 255

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 255
 Ser Leu Ser Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Ile Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 256
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 256
 Ser Met Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys Phe Asp Tyr Lys

1 5 10 15

<210> 257
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 257
 Ser Gln Cys Trp Met Trp Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Lys
 1 5 10 15

<210> 258
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety
 <400> 258
 Ser Ser Ser Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 259
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 259

Ser Thr Ala Cys Thr Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 260

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 260

Ser Thr Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr

1 5 10 15

<210> 261

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 261

Ser Thr Arg Cys Val Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 262

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 262

Thr Ala Cys Gly Ala Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 263

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 263

Thr Gly Ala Cys Met Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 264

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 264

Thr Leu Ser Cys Met Tyr Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 265

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 265

Thr Ser Cys Thr Val Thr Met Tyr Gln Ile Ser Met Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 266

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 266

Val Gly Gly Cys Arg His Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 267

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 267
 Val His Cys Gln Met Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
 1 5 10 15
 <210> 268
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 268
 Val His Asn Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
 1 5 10 15
 <210> 269
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 269
 Val Met Cys Lys Leu His Met Tyr Gly Ile Pro Val Cys Pro Lys
 1 5 10 15
 <210> 270
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 270
 Val Asn Phe Cys Asn Tyr Ser Met Tyr Gly Ile Cys Leu Leu Pro
 1 5 10 15
 <210> 271
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 271

Val Asn Phe Cys Tyr Ala Cys Tyr Cys Met Ser Cys Val Phe Ser

1 5 10 15

<210> 272

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 272

Val Asn Gln Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 273

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 273

Val Pro Cys Pro Phe His Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 274

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 274

Val Arg Cys Gln Met Trp Met Tyr Gly Phe Asn Leu Cys Pro His

1 5 10 15

<210> 275

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 275

Val Arg Pro Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 276

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 276

Val Ser Gly Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Ile Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 277

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 277

Tyr Cys Ser Ser Trp Asp Thr Met Thr Ile Pro Ala Cys Asn Asn

1 5 10 15

<210> 278

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 278

Tyr Asp Cys Asp Leu Ser Met Phe Gly Ile Glu Met Cys Pro Gln

1 5 10 15

<210> 279

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 279

Tyr Gly Asn Thr Cys Pro Phe His Pro Met Cys His Asp Tyr Lys

1 5 10 15

<210> 280

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 280

Tyr Gly Tyr Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 281

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 281

Tyr His Cys Thr Met His Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Phe

1 5 10 15

<210> 282

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 282

Tyr Met Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys Phe Asp Tyr Gln

1 5 10 15

<210> 283

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 283

Tyr Met Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Leu

1 5 10 15

<210> 284

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 284

Tyr Met Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Arg

1 5 10 15

<210> 285

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 285

Tyr Asn Asn Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 286

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 286

Tyr Pro Gly Cys Gln Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 287

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 287

Tyr Arg Ser Cys Thr His Ile Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 288

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 288

Tyr Ser Phe Cys Asp Met Leu Met Tyr Asp Val Cys Leu Val Pro

1 5 10 15

<210> 289

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 289

Tyr Ser Ile Asp Cys Gly Leu Ser Trp Trp Cys Gly Gly Met Thr

1 5 10 15

<210> 290

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 290

Tyr Ser Thr Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr His

1 5 10 15

<210> 291

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety

<400> 291

Tyr Val Asn Thr Cys Pro His His Pro Met Cys His Asp Tyr His

1 5 10 15

<210> 292

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Masking Moiety
 <400> 292
 Tyr Val Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Asn
 1 5 10 15
 <210> 293
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety - MY03
 <400> 293
 Met Cys Leu Pro Pro Leu Phe Glu Leu Ala Ser Thr Cys Pro Tyr
 1 5 10 15
 <210> 294
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety - MY11
 <400> 294
 Leu Pro Asp Cys Gly Met Trp Gly Ile Ser Cys Gly Gly Thr Val
 1 5 10 15
 <210> 295
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety - MY16
 <400> 295
 Arg Asp His Thr Cys Asn Pro Arg Asn Cys His Pro Asn Met Phe
 1 5 10 15
 <210> 296
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Masking Moiety - MY04

<400> 296

Trp Arg Cys Met Pro Pro Thr Trp Glu Thr Thr Gln Cys His Thr
 1 5 10 15

<210> 297

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety - 2001

<400> 297

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
 1 5 10

<210> 298

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety - 2003

<400> 298

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
 1 5 10 15

<210> 299

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety - 2005

<400> 299

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
 1 5 10 15

Gly

<210> 300

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety - 2006

<400> 300

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His

1 5 10

<210> 301

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety - 2007

<400> 301

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His

1 5 10

<210> 302

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety - 2008

<400> 302

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His

1 5 10

<210> 303

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety - 2009

<400> 303

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His

1 5 10

<210> 304

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety - 2011

<400> 304

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro

1 5 10

<210> 305

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety - 2012

<400> 305

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro

1 5 10

<210> 306

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety - 3001

<400> 306

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Asn His

<210> 307

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety - 3006

<400> 307

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Asp His

<210> 308

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety - 3007

<400> 308

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Ile His

<210> 309

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Cleavable Moiety - 3008

<400> 309

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Gln His

<210> 310

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety - 3009

<400> 310

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Thr His

<210> 311

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety - 3011

<400> 311

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Asn Pro

<210> 312

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety - 3012

<400> 312

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala

1 5 10 15

Asn Pro

<210> 313

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 313

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His

1 5

<210> 314

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 314

Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

1 5 10

<210> 315

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 315

Thr Gly Arg Gly Pro Ser Trp Val

1 5

<210> 316

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 316

Pro Leu Thr Gly Arg Ser Gly Gly

1 5

<210> 317

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 317

Thr Ala Arg Gly Pro Ser Phe Lys

1 5

<210> 318

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 318

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

1 5 10

<210> 319

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 319

Asn Thr Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Ser

1 5 10

<210> 320

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 320

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

1 5 10

<210> 321

<211> 8

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 321

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro

1 5

<210> 322

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 322

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro

1 5 10

<210> 323

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 323

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro

1 5

<210> 324

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 324

Ala Gln Asn Leu Leu Gly Met Val

1 5

<210> 325

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 325

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala

1 5

<210> 326

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 326

Leu Ala Ala Pro Leu Gly Leu Leu

1 5

<210> 327

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 327

Ser Thr Phe Pro Phe Gly Met Phe

1 5

<210> 328

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 328

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser

1 5

<210> 329

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 329

Pro Ala Gly Leu Trp Leu Asp Pro

1 5

<210> 330

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 330

Val Ala Gly Arg Ser Met Arg Pro

1 5

<210> 331

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 331

Val Val Pro Glu Gly Arg Arg Ser

1 5

<210> 332

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 332

Ile Leu Pro Arg Ser Pro Ala Phe

1 5

<210> 333

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 333

Met Val Leu Gly Arg Ser Leu Leu

1 5

<210> 334

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 334

Val Ala Gly Arg Ser Met Arg Pro

1 5

<210> 335

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 335

Gln Gly Arg Ala Ile Thr Phe Ile

1 5

<210> 336

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 336

Ser Pro Arg Ser Ile Met Leu Ala

1 5

<210> 337

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 337

Ser Met Leu Arg Ser Met Pro Leu

1 5

<210> 338

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 338

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Tyr His

<210> 339

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 339

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala

1 5 10 15

Asn Ile

<210> 340

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 340

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Asn Ile

<210> 341

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 341

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His

1 5 10

<210> 342

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 342

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile

1 5 10

<210> 343

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable Moiety

<400> 343

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Ile

1 5 10

<210> 344

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ipilimumab-VL

<400> 344

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 345

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ipilimumab-VH

<400> 345

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 346

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human Kappa constant LC

<400> 346

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 347

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mouse Kappa constant LC

<400> 347

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

<210> 348

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ipilimumab-Human Kappa LC

<400> 348

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

Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

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

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

 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210 215
 <210> 350
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Human IgG1 constant HC
 <400> 350
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

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

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

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

<210> 352

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mouse IgG2a constant HC

<400> 352

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

Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
 50 55 60
 Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile
 65 70 75 80
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
 85 90 95
 Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp
 145 150 155 160
 Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg
 165 170 175
 Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn
 195 200 205
 Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly
 210 215 220
 Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met
 245 250 255
 Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu

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

 305 310 315 320
 Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 353
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ipilimumab-VH-Human IgG1 constant HC
 <400> 353
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

 Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160

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

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

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

 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 354

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ipilimumab-VH-Mouse IgG1 constant HC

<400> 354

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125

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

130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205

 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270

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

 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 355

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ipilimumab-VH-Mouse IgG2a constant HC

<400

> 355

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro
 115 120 125

Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly

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

 Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu
 245 250 255

 Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro
 260 265 270
 Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala
 275 280 285
 Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe
 305 310 315 320

 Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu
 340 345 350
 Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys
 355 360 365
 Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn
 370 375 380

Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys
 405 410 415
 Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly
 420 425 430
 Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 356

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV01-2001 LC

<400> 356

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
 115 120 125
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
 130 135 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 165 170 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 195 200 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 210 215 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 225 230 235 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 357

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV01-2001 LC

<400> 357

Asp Phe Ser Cys Leu His Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
 20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
 50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
 65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 115 120 125

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255

<210> 358

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV02-2001 LC

<400> 358

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr
 1 5 10 15

Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser

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

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

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

 210 215 220
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 225 230 235 240
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 245 250 255
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260
 <210> 359

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV02-2001 LC

<400> 359

Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly

1 5 10 15
 Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg

 20 25 30
 Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro

 35 40 45
 Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg

 50 55 60
 Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys

65 70 75 80
 Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala

 85 90 95
 Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

 100 105 110
 Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr

 115 120 125
 Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

 130 135 140
 Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

145 150 155 160
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu

 165 170 175
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp

 180 185 190
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp

 195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255

<210> 360
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV03-2001 LC

<400> 360

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu His Cys Arg Thr Gln Met Tyr Gly
 1 5 10 15

Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
 20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu
 35 40 45

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

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
 65 70 75 80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 85 90 95

Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 100 105 110

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
 115 120 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
 130 135 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 165 170 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 195 200 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 210 215 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 225 230 235 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 361
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV03-2001 LC
 <400> 361

Leu His Cys Arg Thr Gln Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
 20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
 50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
 65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr

115 120 125

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp

180 185 190

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

195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys

210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln

225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250 255

<210> 362

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV04-2001 LC

<400> 362

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr

1 5 10 15

Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser

20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile

35	40	45	
Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg			
50	55	60	
Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu			
65	70	75	80
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr			
	85	90	95
Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser			
100	105	110	
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu			
115	120	125	
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr			
130	135	140	
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro			
145	150	155	160
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr			
165	170	175	
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys			
180	185	190	
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu			
195	200	205	
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser			
210	215	220	
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala			
225	230	235	240
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe			
245	250	255	
Asn Arg Gly Glu Cys			
260			

<210> 363

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV04-2001 LC

<400> 363

Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
 20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
 50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
 65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 115 120 125

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255

<210> 364
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV06-2001 LC
 <400> 364

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys

1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly
 20 25 30

Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
 35 40 45

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
 50 55 60

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

65 70 75 80
 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg
 85 90 95

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 100 105 110

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
 115 120 125

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr

130 135 140
 Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
 145 150 155 160

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
 165 170 175

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
 180 185 190
 Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
 195 200 205
 Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
 210 215 220
 Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
 225 230 235 240
 Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255
 <210> 365
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> YV06-2001 LC
 <400> 365
 Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly
 20 25 30
 Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu
 35 40 45
 Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val
 50 55 60

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

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

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

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

 245 250 255
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260
 <210> 367
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV09-2001 LC
 <400> 367

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

245 250 255

<210> 368

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV23-2001 LC

<400> 368

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu
 1 5 10 15
 Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
 20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
 35 40 45

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
 50 55 60

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
 65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
 85 90 95

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 100 105 110

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
 115 120 125

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
 130 135 140

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 145 150 155 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 165 170 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 180 185 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

195 200 205
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 210 215 220

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

<210> 369
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV23-2001 LC
 <400> 369

Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

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

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

130 135 140
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 145 150 155 160
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 165 170 175
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 180 185 190
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 195 200 205

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

 <210> 370
 <211> 258
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV24-2001 LC
 <400> 370
 Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu

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

 65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
 85 90 95
 Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 100 105 110
 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
 115 120 125
 Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
 130 135 140
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 145 150 155 160
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 165 170 175
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 180 185 190
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 195 200 205
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 210 215 220
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 225 230 235 240
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 245 250 255
 Glu Cys

<210> 371

<211> 252

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV24-2001 LC

<400> 371

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
 20 25 30
 His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
 35 40 45
 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 50 55 60
 Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 65 70 75 80
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
 85 90 95
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 100 105 110
 Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 115 120 125
 Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 130 135 140
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 145 150 155 160
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 165 170 175
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 180 185 190
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 195 200 205
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 210 215 220
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 225 230 235 240
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250

<210> 372

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV27-2001 LC

<400> 372

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser
 1 5 10 15

Met Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
 20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
 35 40 45

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
 50 55 60

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
 65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
 85 90 95

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 100 105 110

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
 115 120 125

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
 130 135 140

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 145 150 155 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 165 170 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 180 185 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 195 200 205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

210 215 220
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 225 230 235 240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 245 250 255

Glu Cys

<210> 373

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV27-2001 LC

<400> 373

Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
 20 25 30

His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
 35 40 45

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 50 55 60

Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 65 70 75 80

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
 85 90 95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 100 105 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 115 120 125

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 130 135 140

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

145 150 155 160
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 165 170 175
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 180 185 190
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 195 200 205
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250
<210> 374
<211> 259
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Spacer - YV29-2001 LC
<400> 374
Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys
1 5 10 15
Ala His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu

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

 85 90 95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 100 105 110
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
 115 120 125
 Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
 130 135 140
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
 145 150 155 160
 Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
 165 170 175
 Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
 180 185 190
 Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
 195 200 205
 Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 210 215 220
 Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
 225 230 235 240
 Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 245 250 255
 Gly Glu Cys

<210> 375

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV29-2001 LC

<400> 375

Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Ala His Thr Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
 20 25 30

Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
 35 40 45
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
 50 55 60
 Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 65 70 75 80
 Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
 85 90 95
 Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 100 105 110
 Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 115 120 125
 Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 130 135 140
 Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 165 170 175
 Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 180 185 190
 Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 195 200 205
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 210 215 220
 Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 225 230 235 240
 Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250
 <210> 376
 <211> 257
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220

><223> Spacer - YV32-2001 LC

<400> 376

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Trp
 1 5 10 15

Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
 20 25 30

Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
 35 40 45

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
 50 55 60

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
 65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser
 85 90 95

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 100 105 110

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
 115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
 130 135 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
 145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
 165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
 180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
 195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
 210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr

225 230 235 240
 His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 245 250 255

Cys

<210> 377

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV32-2001 LC

<400> 377

Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Trp Gln Gly Gly Gly Ser Ser
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
 20 25 30

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
 35 40 45

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 50 55 60

Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 65 70 75 80

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
 85 90 95

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 100 105 110

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
 115 120 125

Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 130 135 140

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 145 150 155 160

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 165 170 175
 180 185 190
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 195 200 205
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 210 215 220
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 225 230 235 240

 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250
 <210> 378
 <211> 257
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV33-2001 LC
 <400> 378
 Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Pro Asn His Pro Met Cys Ala Asp Trp
 1 5 10 15
 Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
 20 25 30
 Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
 35 40 45
 Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
 50 55 60
 Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
 65 70 75 80
 Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser
 85 90 95
 Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 100 105 110

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
 115 120 125
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
 130 135 140
 Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
 145 150 155 160
 Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
 165 170 175
 Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
 180 185 190
 Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
 195 200 205
 Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
 210 215 220
 Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
 225 230 235 240
 His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 245 250 255
 Cys

<210> 379

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV33-2001 LC

<400> 379

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

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 50 55 60
 Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 65 70 75 80
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
 85 90 95
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 100 105 110
 Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
 115 120 125
 Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 130 135 140
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 145 150 155 160
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 165 170 175
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 180 185 190
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 195 200 205
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 210 215 220
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 225 230 235 240
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250
 <210> 380
 <211> 257
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV35-2001 LC
 <400> 380

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Ala
 1 5 10 15

Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
 20 25 30

Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
 35 40 45

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
 50 55 60

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
 65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser
 85 90 95

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 100 105 110

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
 115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
 130 135 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
 145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
 165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
 180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
 195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
 210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
 225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

245 250 255

Cys

<210> 381

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV35-2001 LC

<400> 381

Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Ala Gln Gly Gly Gly Ser Ser

1 5 10 15

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

115 120 125

Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

165 170 175

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

180 185 190
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 195 200 205
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 210 215 220
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 225 230 235 240
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250

<210> 382

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV39-2001 LC

<400> 382

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

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

 115 120 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
 130 135 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
 145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
 165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
 180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
 195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
 225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 383
 <211> 253
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV39-2001 LC
 <400> 383

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
 20 25 30

Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
 35 40 45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
 50 55 60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 65 70 75 80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
 85 90 95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 100 105 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 115 120 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250

<210> 384
 <211> 259
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV41-2001 LC
 <400> 384

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

Cys Pro Ala Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu
 20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
 35 40 45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
 50 55 60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
 65 70 75 80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
 85 90 95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
 115 120 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
 130 135 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
 145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
 165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
 180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
 195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
 225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 385

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV41-2001 LC

<400> 385

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Ala Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln

115 120 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala

180 185 190

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

195 200 205
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 210 215 220
 Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 225 230 235 240
 Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250
 <210> 386
 <211> 261
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV51-2001 LC
 <400> 386
 Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Ile

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

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

 130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 145 150 155 160
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 165 170 175
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 180 185 190
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 195 200 205
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 210 215 220
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255
 Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210

> 387

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV51-2001 LC

<400> 387

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

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95
 Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 100 105 110
 Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 115 120 125
 Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 130 135 140
 Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 145 150 155 160
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 165 170 175
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 180 185 190
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 195 200 205
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250 255

<210> 388

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV52-2001 LC

<400> 388

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Leu
 1 5 10 15
 Cys His Asp Trp Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
 20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
 35 40 45

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

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
 65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
 130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 389

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV52-2001 LC

<400> 389

Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Trp Gln Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg

 20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala

 85 90 95

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

 100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr

 115 120 125

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

 130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp

 180 185 190

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

 195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys

210	215	220	
Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln			
225	230	235	240
Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
	245	250	255
<210> 390			
<211> 261			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Spacer - YV53-2001 LC			
<400> 390			
Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Met			
1	5	10	15
Cys His Asp Ala Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser			
	20	25	30
Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile			
	35	40	45
Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg			
	50	55	60
Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu			
65	70	75	80
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr			
	85	90	95
Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser			
	100	105	110
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu			
	115	120	125
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr			
	130	135	140
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro			
	145	150	155
			160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 165 170 175
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 180 185 190
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 195 200 205
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 210 215 220
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255
 Asn Arg Gly Glu Cys
 260
 <210> 391
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV53-2001 LC
 <400> 391
 Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Ala Gln Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
 20 25 30
 Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 35 40 45
 Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
 50 55 60
 Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
 65 70 75 80
 Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 100 105 110
 Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 115 120 125
 Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 130 135 140
 Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 145 150 155 160
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 165 170 175
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 180 185 190
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 195 200 205
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255
 <210> 392
 <211> 258
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV54-2001 LC
 <400> 392
 Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Ala Cys Leu
 1 5 10 15
 Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
 20 25 30
 Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
 35 40 45

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
 50 55 60
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
 65 70 75 80
 Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
 85 90 95
 Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 100 105 110
 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
 115 120 125
 Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
 130 135 140
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 145 150 155 160
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 165 170 175
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 180 185 190
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 195 200 205
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 210 215 220
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 225 230 235 240
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 245 250 255
 Glu Cys

<210> 393

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV54-2001 LC

<400> 393

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

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

225 230 235 240

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

245 250

<210> 394

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV55-2001 LC

<400> 394

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Ala His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu

1 5 10 15

Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu

20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

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

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

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

Glu Cys

<210> 395

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV55-2001 LC

<400> 395

Cys Ala His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
 20 25 30

His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
 35 40 45

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 50 55 60

Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 65 70 75 80

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
 85 90 95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

100 105 110
 Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

115 120 125
 Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250

<210> 396

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV56-2001 LC

<400> 396

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Ala

1 5 10 15
 Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu

20 25 30
 Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr

35 40 45
 Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu

50 55 60
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr

65 70 75 80
 Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe

85 90 95
 Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

100 105 110
 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala

115 120 125
 Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln

130 135 140
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

145 150 155 160
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

165 170 175
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

180 185 190
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

195 200 205
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

210 215 220
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

225 230 235 240
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

245 250 255
 Glu Cys

<210> 397

<211> 252

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV56-2001 LC

<400> 397

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

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

245 250

<210> 398

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV57-2001 LC

<400> 398

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu

1 5 10 15

Ala Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu

20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

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

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 245 250 255
 Glu Cys

<210> 399

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV57-2001 LC

<400> 399

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Ala Pro Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
 20 25 30

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

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 100 105 110
 Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

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

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

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 225 230 235 240
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250

<210> 400

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV58-2001 LC

<400> 400

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

65 70 75 80
 Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe

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

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

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

<210> 401

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV58-2001 LC

<400> 401

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

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

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

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

245 250

<210> 402

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV61-2001 LC

<400> 402

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Tyr Ile Ser Asp Cys Pro Tyr His Pro Met

1 5 10 15

Cys His Asp Tyr Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser

20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 195 200 205
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 210 215 220
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 403

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV61-2001 LC

<400> 403

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

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

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 115 120 125

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

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

 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255

 <210> 404
 <211> 261
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV62-2001 LC
 <400> 404

 Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Arg Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met
 1 5 10 15
 Cys His Asp Tyr Arg Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
 20 25 30
 Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile

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

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 405
<211> 255
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YV62-2001 LC
<400> 405

Phe Arg Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Arg Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
 20 25 30
 Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 35 40 45
 Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
 50 55 60
 Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
 65 70 75 80
 Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95
 Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 100 105 110
 Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 115 120 125
 Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 130 135 140
 Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 145 150 155 160
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 165 170 175
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 180 185 190
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 195 200 205
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255
 <210> 406

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV63-2001 LC

<400> 406

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Arg Glu Cys His Met Trp Met Phe Gly Val
 1 5 10 15

Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
 20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
 35 40 45

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

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
 65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
 130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 210 215 220
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255
 Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 407
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 ><223> YV63-2001 LC
 <400> 407

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

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 130 135 140

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

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 195 200 205
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255

<210> 408

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV64-2001 LC

<400> 408

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

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

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
 130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 409

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV64-2001 LC

<400> 409

Ala Val Cys His Met Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Phe Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV65-2001 LC

<400> 410

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Arg Ser Cys Pro Gln Met Tyr Gly Tyr
 1 5 10 15
 Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser

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

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

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

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

 195 200 205
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255

 <210> 412
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Spacer - YV66-2001 LC
 <400> 412
 Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Pro Cys Ala Gln Met Phe Gly Tyr
 1 5 10 15
 Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
 20 25 30
 Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu
 35 40 45
 Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu

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

100 105 110
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro

115 120 125
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp

130 135 140
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

145 150 155 160
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

165 170 175
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

180 185 190
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

195 200 205
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

210 215 220
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

225 230 235 240
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

245 250 255
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260

<210> 413

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV66-2001 LC

<400> 413

Gln Pro Cys Ala Gln Met Phe Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
 20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 35 40 45
 Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
 50 55 60
 Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
 65 70 75 80
 Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95
 Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 100 105 110
 Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 115 120 125
 Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 130 135 140
 Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 145 150 155 160
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 165 170 175
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 180 185 190
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 195 200 205
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255
 <210> 414
 <211> 262
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV04-2006 LC

<400> 414

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr

1 5 10 15

Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser

 20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Gly Gly Ser Glu Ile

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

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

 115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr

 130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

 195 200 205

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

 210 215 220

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

<210> 415

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV04-2006 LC

<400> 415

Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
 20 25 30

Ser Asp Asp His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
 50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
 65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 115 120 125

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255

<210> 416
 <211> 258
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV23-2006 LC
 <400> 416

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu

1 5 10 15
 Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
 20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
 35 40 45

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
 50 55 60

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

65 70 75 80
 Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
 85 90 95

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 100 105 110

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
 115 120 125
 Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
 130 135 140
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 145 150 155 160
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 165 170 175
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 180 185 190
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 195 200 205
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 210 215 220
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 225 230 235 240
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 245 250 255
 Glu Cys

<210> 417

<211> 252

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV23-2006 LC

<400> 417

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

100 105 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

115 120 125

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250

<210> 418

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV39-2006 LC

<400> 418

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

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

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

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

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 419

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV39-2006 LC

<400> 419

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
 20 25 30

Asp His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
 35 40 45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
 50 55 60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 65 70 75 80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
 85 90 95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 100 105 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 115 120 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250

<210> 420

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV04-2007 LC

<400> 420

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr
 1 5 10 15

Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
 20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
 35 40 45

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

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
 65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
 130 135 140
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

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

 210 215 220
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255
 Asn Arg Gly Glu Cys
 260
 <210> 421
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV04-2007 LC
 <400> 421
 Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly

 1 5 10 15
 Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
 20 25 30
 Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 35 40 45
 Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
 50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr

115 120 125

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp

180 185 190

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

195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys

210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln

225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250 255

<210> 422

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV23-2007 LC

<400> 422

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu

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

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

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

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

 245 250 255

Glu Cys

<210> 423

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV23-2007 LC

<400> 423

Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile

 20 25 30

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

 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

 100 105 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

115 120 125

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250

<210> 424
 <211> 259
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV39-2007 LC
 <400> 424

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

Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu
 20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
 35 40 45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
 50 55 60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
 65 70 75 80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
 85 90 95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
 115 120 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
 130 135 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
 145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
 165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
 180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
 195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
 225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 425

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV39-2007 LC

<400> 425

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
 20 25 30

Ile His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
 35 40 45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
 50 55 60

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

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

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

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

 195 200 205
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 210 215 220
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255
 Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210

> 427

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV04-2008 LC

<400> 427

Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala

 85 90 95

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

 100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr

 115 120 125

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

 130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp

 180 185 190

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

145 150 155 160
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 165 170 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 180 185 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 195 200 205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 210 215 220

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 225 230 235 240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 245 250 255

Glu Cys

<210> 429

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV23-2008 LC

<400> 429

Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln
 20 25 30

His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
 35 40 45

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 50 55 60

Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 100 105 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 115 120 125

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250

<210> 430

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV39-2008 LC

<400> 430

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

Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu

20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
 35 40 45
 Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
 50 55 60
 Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
 65 70 75 80
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
 85 90 95
 Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 100 105 110
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
 115 120 125
 Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
 130 135 140
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
 145 150 155 160
 Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
 165 170 175
 Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
 180 185 190
 Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
 195 200 205
 Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 210 215 220
 Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
 225 230 235 240
 Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 245 250 255
 Gly Glu Cys

<210> 431

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV39-2008 LC

<400> 431

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly

1 5 10 15
Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp

 20 25 30
Gln His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr

 35 40 45
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser

 50 55 60
Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

65 70 75 80
Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly

 85 90 95
Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

 100 105 110
Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln

 115 120 125
Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

 130 135 140
Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser

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

 165 170 175
Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala

 180 185 190
Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys

 195 200 205
Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp

165 170 175
 Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
 180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
 195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
 225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 433

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV04-2009 LC

<400> 433

Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
 1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
 20 25 30

Thr His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
 35 40 45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
 50 55 60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 65 70 75 80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
 85 90 95

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

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
 50 55 60
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 65 70 75 80
 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg
 85 90 95
 Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 100 105 110
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
 115 120 125
 Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 130 135 140
 Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
 145 150 155 160
 Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
 165 170 175
 Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
 180 185 190
 Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
 195 200 205
 Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
 210 215 220
 Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
 225 230 235 240
 Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255
 <210> 435
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV23-2009 LC
 <400> 435

Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Ser Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His Gly
 20 25 30

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

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

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

 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 225 230 235 240
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250

<210> 436

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV39-2009 LC

<400> 436

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

1 5 10 15

Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu

20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala

180 185 190

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

195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250

<210> 438

<211> 263

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Spacer - YV01-2011 LC

<400> 438

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asp Phe Ser Cys Leu His Ser Met Tyr

1 5 10 15

Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

1 5 10 15
 Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
 20 25 30
 Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 35 40 45

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

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

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

 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255

<210> 440

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV02-2011 LC

<400> 440

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr

1 5 10 15

Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser

 20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

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

 115 120 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp

 130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

 195 200 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 210 215 220
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

 225 230 235 240
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 245 250 255
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260
 <210> 441
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV02-2011 LC
 <400> 441
 Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg

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

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

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp

180 185 190

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

195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys

210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln

225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250 255

<210> 442

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV03-2011 LC

<400> 442

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu His Cys Arg Thr Gln Met Tyr Gly

1 5 10 15

Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 443

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV03-2011 LC

<400> 443

Leu His Cys Arg Thr Gln Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg

	20		25		30																
Ser	Asp	Asn	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro						
	35						40				45										
Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg						
	50					55					60										
Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Gly	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys						
65					70					75					80						
Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Phe	Ser	Arg	Ala						
					85					90					95						
Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe						
					100					105					110						
Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr						
					115					120					125						
Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys						
	130						135				140										
Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro						
145						150					155				160						
Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu						
						165					170				175						
Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp						
					180						185				190						
Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp						
					195					200					205						
Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys						
					210										220						
Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln						
225						230					235				240						
Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys							
					245						250				255						

<210> 444

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV04-2011 LC

<400> 444

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr
 1 5 10 15
 Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
 20 25 30
 Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile
 35 40 45

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

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

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

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 445

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV04-2011 LC

<400> 445

Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
 20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
 50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
 65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 115 120 125

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 130 135 140

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

145 150 155 160
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 165 170 175
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 180 185 190
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 195 200 205
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220

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

 <210> 446
 <211> 258
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV23-2011 LC
 <400> 446
 Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu
 1 5 10 15
 Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
 20 25 30
 Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
 35 40 45
 Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
 50 55 60
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
 65 70 75 80
 Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
 85 90 95

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 100 105 110
 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
 115 120 125
 Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
 130 135 140
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 145 150 155 160
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 165 170 175
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 180 185 190
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 195 200 205
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 210 215 220
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 225 230 235 240
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 245 250 255
 Glu Cys

<210> 447

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV23-2011 LC

<400> 447

Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15
 Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
 20 25 30

Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
 35 40 45
 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 50 55 60
 Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 65 70 75 80
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
 85 90 95
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 100 105 110
 Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 115 120 125
 Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 130 135 140
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 145 150 155 160
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 165 170 175
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 180 185 190
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 195 200 205
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 210 215 220
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 225 230 235 240
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250

<210> 448

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV39-2011 LC

<400> 448

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

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

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

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

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 115 120 125
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
 130 135 140
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 145 150 155 160
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 165 170 175
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 180 185 190
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 195 200 205
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 210 215 220
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255
 Asn Arg Gly Glu Cys
 260
 <210> 451
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV61-2011 LC
 <400> 451
 Tyr Ile Ser Asp Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Gln Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
 20 25 30
 Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
 50 55 60
 Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
 65 70 75 80
 Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95
 Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 100 105 110
 Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 115 120 125
 Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 130 135 140
 Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 145 150 155 160
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 165 170 175
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 180 185 190
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 195 200 205
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255
 <210> 452
 <211> 261
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV62-2011 LC
 <400> 452

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Arg Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met
 1 5 10 15

Cys His Asp Tyr Arg Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
 20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile
 35 40 45

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

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
 65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
 130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys

260

<210> 453

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> YV62-2011 LC

<400> 453

Phe Arg Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Arg Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr

115 120 125

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp

180 185 190
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 195 200 205
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255

<210> 454

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV63-2011 LC

<400> 454

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

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

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 115 120 125

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

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

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255
 Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 455

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV63-2011 LC

<400> 455

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

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 35 40 45
 Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
 50 55 60

Asn Leu Cys Pro Phe Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
 20 25 30
 Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile
 35 40 45
 Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
 50 55 60
 Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
 65 70 75 80
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 85 90 95
 Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 100 105 110
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 115 120 125
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
 130 135 140
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 145 150 155 160
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 165 170 175
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 180 185 190
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 195 200 205
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 210 215 220
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255
 Asn Arg Gly Glu Cys Cys

260

<210> 457

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV64-2011 LC

<400> 457

Ala Val Cys His Met Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Phe Gly

1 5 10 15
 Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg

 20 25 30
 Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro

 35 40 45
 Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg

 50 55 60
 Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys

65 70 75 80
 Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala

 85 90 95
 Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

 100 105 110
 Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr

 115 120 125
 Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

 130 135 140
 Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

145 150 155 160
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu

 165 170 175
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp

180 185 190

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

195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys

210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln

225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250 255

<210> 458

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV65-2011 LC

<400> 458

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Arg Ser Cys Pro Gln Met Tyr Gly Tyr

1 5 10 15

Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp

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

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

 245 250 255
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260
 <210> 459
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV65-2011 LC
 <400> 459
 Arg Ser Cys Pro Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
 20 25 30
 Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro

 35 40 45
 Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
 50 55 60
 Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys

65 70 75 80
 Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95
 Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

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

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

 225 230 235 240
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255
 <210> 460
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV66-2011 LC
 <400> 460
 Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Pro Cys Ala Gln Met Phe Gly Tyr
 1 5 10 15
 Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser

<210> 461

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV66-2011 LC

<400> 461

Gln Pro Cys Ala Gln Met Phe Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
 20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
 50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
 65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 115 120 125

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 180 185 190

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

195 200 205
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255
 <210> 462
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV01-2012 LC
 <400> 462
 Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asp Phe Ser Cys Leu His Ser Met Tyr

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

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

 130 135 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 145 150 155 160
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 165 170 175
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 180 185 190
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 195 200 205
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 210 215 220
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 225 230 235 240
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 245 250 255
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 463

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV01-2012 LC

<400> 463

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

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95
 Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 100 105 110
 Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 115 120 125
 Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 130 135 140
 Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 145 150 155 160
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 165 170 175
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 180 185 190
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 195 200 205
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

 245 250 255

<210> 464

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV02-2012 LC

<400> 464

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr
 1 5 10 15
 Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
 20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu
 35 40 45

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

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

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

 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 245 250 255
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260
 <210> 465

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV02-2012 LC

<400> 465

Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala

 85 90 95

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

 100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr

 115 120 125

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

 130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp

 180 185 190

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

 195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys

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

 210 215 220
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 225 230 235 240
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 245 250 255
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260
 <210> 467
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV03-2012 LC
 <400> 467
 Leu His Cys Arg Thr Gln Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly

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

 65 70 75 80
 Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 100 105 110
 Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 115 120 125
 Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 130 135 140
 Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 145 150 155 160
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 165 170 175
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 180 185 190
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 195 200 205
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255
 <210> 468
 <211> 261
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV04-2012 LC
 <400> 468
 Gln Gly Gln Ser Gly Ser Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr
 1 5 10 15
 Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
 20 25 30
 Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile
 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

195 200 205

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

210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys

260

<210> 469

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV04-2012 LC

<400> 469

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

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln

225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

 245 250 255

<210> 470

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV23-2012 LC

<400> 470

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu

1 5 10 15

Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu

 20 25 30

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

 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe

 85 90 95

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

 100 105 110

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

 115 120 125

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln

 130 135 140

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

145 150 155 160

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

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

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

Glu Cys

<210> 471

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV23-2012 LC

<400> 471

Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn
 20 25 30

Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
 35 40 45

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 50 55 60

Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 65 70 75 80

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
 85 90 95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

100 105 110
 Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

115 120 125
 Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250

<210> 472

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV39-2012 LC

<400> 472

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

1 5 10 15
 Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu

20 25 30
 Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu

35 40 45
 Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr

50 55 60
 Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp

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

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

 195 200 205
 Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 210 215 220
 Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
 225 230 235 240
 Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 245 250 255
 Gly Glu Cys

<210> 473

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV39-2012 LC

<400> 473

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

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

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

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

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

245 250

<210> 474

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV61-2012 LC

<400> 474

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Tyr Ile Ser Asp Cys Pro Tyr His Pro Met

1 5 10 15

Cys His Asp Tyr Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser

20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 195 200 205
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 210 215 220
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255
 Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 475

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV61-2012 LC

<400> 475

Tyr Ile Ser Asp Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Gln Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
 20 25 30

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

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 100 105 110
 Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr

115 120 125
 Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

130 135 140
 Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255

<210> 476

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV62-2012 LC

<400> 476

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Arg Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met
 1 5 10 15

Cys His Asp Tyr Arg Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser

20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile
 35 40 45

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

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

65 70 75 80
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

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

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

 210 215 220
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255
 Asn Arg Gly Glu Cys
 260
 <210> 477
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV62-2012 LC
 <400> 477

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

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

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

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

245 250 255

<210> 478

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV63-2012 LC

<400> 478

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

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 479
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV63-2012 LC
 <400> 479

Arg Glu Cys His Met Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
 20 25 30

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

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
 50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
 65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 115 120 125

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 130 135 140
 Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 145 150 155 160
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 165 170 175
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 180 185 190
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 195 200 205
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255
 <210> 480
 <211> 261
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV64-2012 LC
 <400> 480
 Gln Gly Gln Ser Gly Ser Ala Val Cys His Met Tyr Met Tyr Gly Tyr
 1 5 10 15
 Asn Leu Cys Pro Phe Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
 20 25 30
 Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile
 35 40 45
 Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
 50 55 60
 Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
 65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
 130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 481

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV64-2012 LC

<400> 481

Ala Val Cys His Met Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Phe Gly

1 5 10 15
 Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
 20 25 30
 Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 35 40 45
 Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
 50 55 60
 Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
 65 70 75 80

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

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

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

<210> 482

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV65-2012 LC

<400> 482

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Arg Ser Cys Pro Gln Met Tyr Gly Tyr

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

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

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

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

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

 245 250 255
 <210> 484
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV66-2012 LC
 <400> 484
 Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Pro Cys Ala Gln Met Phe Gly Tyr
 1 5 10 15
 Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
 20 25 30
 Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu
 35 40 45

 Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
 50 55 60
 Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
 65 70 75 80
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

85 90 95
 Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 100 105 110

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
 115 120 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
 130 135 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 165 170 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 195 200 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 210 215 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 225 230 235 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 485

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV66-2012 LC

<400> 485

Gln Pro Cys Ala Gln Met Phe Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV01-3001 LC

<400> 486

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

210 215 220
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 225 230 235 240
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 245 250 255
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260 265

<210> 487

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV01-3001 LC

<400> 487

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

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

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe
 130 135 140
 Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser

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

 Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
 195 200 205
 Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
 210 215 220
 Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
 225 230 235 240
 Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
 245 250 255

 Arg Gly Glu Cys
 260

 <210> 488
 <211> 267
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV02-3001 LC
 <400> 488

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

 Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
 50 55 60
 Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 65 70 75 80
 Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

85 90 95
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
 100 105 110

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 115 120 125

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
 130 135 140

Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 145 150 155 160

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 165 170 175

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 180 185 190

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 195 200 205

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 210 215 220

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 225 230 235 240

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 245 250 255

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260 265

<210> 489

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV02-3001 LC

<400> 489

Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
 20 25 30
 Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
 35 40 45
 Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
 50 55 60
 Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala
 65 70 75 80
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly
 85 90 95
 Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 100 105 110
 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp
 115 120 125
 Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe
 130 135 140
 Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
 145 150 155 160
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
 165 170 175
 Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
 180 185 190
 Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
 195 200 205
 Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
 210 215 220
 Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
 225 230 235 240
 Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
 245 250 255
 Arg Gly Glu Cys

260

<210> 490

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV03-3001 LC

<400> 490

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu His Cys Arg Thr Gln Met Tyr Gly

1 5 10 15
Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val

 20 25 30
Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His

 35 40 45
Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser

 50 55 60
Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser

65 70 75 80
Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

 85 90 95
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro

 100 105 110
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

 115 120 125
Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

 130 135 140
Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

145 150 155 160
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

 165 170 175
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

180 185 190

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

195 200 205

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

210 215 220

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260 265

<210> 491

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV03-3001 LC

<400> 491

Leu His Cys Arg Thr Gln Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly

20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

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

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

245 250 255
Arg Gly Glu Cys
260

<210> 492

<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV04-3001 LC

<400> 492

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr
1 5 10 15
Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30
Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly

35 40 45
Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser

<400> 493

Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly
 20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
 35 40 45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
 50 55 60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
 65 70 75 80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
 85 90 95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
 115 120 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
 130 135 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
 145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
 165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
 180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
 195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
 225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 494

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV06-3001 LC

<400> 494

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

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

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

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
 180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
 195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
 210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
 225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
 245 250 255

Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 495

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV06-3001 LC

<400> 495

Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
 1 5 10 15

Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser
 20 25 30

Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
 35 40 45

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
 50 55 60

Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 65 70 75 80

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr
 85 90 95

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

Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser
 50 55 60
 Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly
 65 70 75 80
 Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
 85 90 95
 Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg
 100 105 110
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
 115 120 125
 Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser
 130 135 140
 Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 145 150 155 160
 Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
 165 170 175
 Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 180 185 190
 Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 195 200 205
 Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 210 215 220
 Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
 225 230 235 240
 Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 245 250 255
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260 265

<210> 497

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV09-3001 LC

<400> 497

Phe Gly Thr Ala Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Trp Gln Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly
 20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
 35 40 45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
 50 55 60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
 65 70 75 80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
 85 90 95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
 115 120 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
 130 135 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
 145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
 165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
 180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
 195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 210 215 220

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

225 230 235 240
 Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 498

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV23-3001 LC

<400> 498

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
 130 135 140
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 145 150 155 160
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

165 170 175
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 195 200 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 210 215 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 225 230 235 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 499

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV23-3001 LC

<400> 499

Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly
 20 25 30

Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
 35 40 45

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
 50 55 60

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 65 70 75 80

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg
 85 90 95

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

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

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

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

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

<210> 501

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV27-3001 LC

<400> 501

Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly
 20 25 30

Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
 35 40 45

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
 50 55 60

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 65 70 75 80

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg
 85 90 95

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 100 105 110

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
 115 120 125

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 130 135 140

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
 145 150 155 160

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
 165 170 175

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
 180 185 190

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
 195 200 205

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
 210 215 220

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His

180 185 190
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 195 200 205
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 210 215 220
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 225 230 235 240
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 503
 <211> 257
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV29-3001 LC
 <400> 503

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

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

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

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

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 245 250 255

Cys

<210> 504

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV32-3001 LC

<400> 504

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Trp
 1 5 10 15
 Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro
 20 25 30

Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
 35 40 45

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

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
 65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
 130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 505

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV32-3001 LC

<400> 505

Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Trp Gln Gly Gly Gly Ser Ser
 1 5 10 15

Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
 20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
 50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
 65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 115 120 125

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln

225 230 235 240
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255
 <210> 506
 <211> 261
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV33-3001 LC
 <400> 506
 Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Pro Asn His Pro Met Cys Ala Asp Trp

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

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

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

180 185 190
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

195 200 205
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

210 215 220
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys

260

<210

> 507

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV33-3001 LC

<400> 507

Cys Pro Asn His Pro Met Cys Ala Asp Trp Gln Gly Gly Gly Ser Ser
 1 5 10 15

Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
 20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 35 40 45

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

50

55

60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
 65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr

115 120 125

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp

180 185 190

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

195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys

210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln

225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250 255

<210> 508

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV35-3001 LC

<400> 508

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile

35 40 45

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

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

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

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

 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 245 250 255
 Asn Arg Gly Glu Cys
 260

 <210> 509
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV35-3001 LC

<400> 509

Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Ala Gln Gly Gly Gly Ser Ser
 1 5 10 15

Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
 20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
 50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
 65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
 85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 115 120 125

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 245 250 255

<210> 510
 <211> 263
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV39-3001 LC
 <400> 510

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

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 195 200 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 210 215 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 225 230 235 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 511
 <211> 257
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV39-3001 LC
 <400> 511

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser
 20 25 30

Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
 35 40 45

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
 50 55 60

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

65 70 75 80
 Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser
 85 90 95

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 100 105 110

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
 115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys

180 185 190

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

195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu

210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr

225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

245 250 255

Cys

<210> 512

<211> 263

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV41-3001 LC

<400> 512

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

1 5 10 15

Cys Pro Ala Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala

20 25 30

Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser

35 40 45

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

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

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

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

 245 250 255
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260
 <210> 513
 <211> 257
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV41-3001 LC

<400> 513

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

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 245 250 255

Cys

<210> 514

<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV51-3001 LC

<400> 514

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Ile
 1 5 10 15

Cys His Asp Trp Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu
 20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly
 35 40 45

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

Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly
 65 70 75 80

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
 85 90 95

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

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
 115 120 125

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser
 130 135 140

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
 165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 195 200 205

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
 225 230 235 240

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260 265

<210> 515
 <211> 259
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YV51-3001 LC
 <400> 515

Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Ile Cys His Asp Trp Gln Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly
 20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
 35 40 45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
 50 55 60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
 65 70 75 80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
 85 90 95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
 115 120 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
 130 135 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
 145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
 165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
 180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
 195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
 225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 516

<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV52-3001 LC

<400> 516

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Leu
 1 5 10 15

Cys His Asp Trp Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu
 20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly

35 40 45
 Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser
 50 55 60
 Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly
 65 70 75 80
 Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
 85 90 95
 Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg
 100 105 110

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

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

 Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 245 250 255
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260 265
 <210> 517
 <211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV52-3001 LC

<400> 517

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

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

<210> 518

<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV53-3001 LC

<400> 518

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Met

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

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

130 135 140
 Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

145 150 155 160
 Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
 165 170 175
 Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 180 185 190
 Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 195 200 205
 Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 210 215 220
 Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
 225 230 235 240
 Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 245 250 255
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260 265

<210> 519

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV53-3001 LC

<400> 519

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

85 90 95
Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
115 120 125
Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
130 135 140
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160
Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175
Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190
Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205
Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220
Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240
Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg

245 250 255
Gly Glu Cys

<210> 520

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV54-3001 LC

<400> 520

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Ala Cys Leu
1 5 10 15
Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro

20 25 30
 Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu

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

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

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

 225 230 235 240
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 245 250 255
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 521

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV54-3001 LC

<400> 521

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Ala Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly

20 25 30

Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg

85 90 95

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

100 105 110

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr

115 120 125

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val

180 185 190

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

195 200 205

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser

210 215 220

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His

225 230 235 240

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250 255

<210> 522

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV55-3001 LC

<400> 522

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Ala His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu

1 5 10 15

Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro

20 25 30

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp

130 135 140

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

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

 195 200 205
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 210 215 220
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 225 230 235 240
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 245 250 255
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 523

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV55-3001 LC

<400> 523

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

 50 55 60
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 65 70 75 80
 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg

85 90 95
 Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 100 105 110
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
 115 120 125
 Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 130 135 140
 Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
 145 150 155 160
 Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
 165 170 175
 Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
 180 185 190
 Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
 195 200 205
 Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
 210 215 220
 Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
 225 230 235 240
 Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250 255
 <210> 524
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV56-3001 LC
 <400> 524
 Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Ala
 1 5 10 15
 Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro
 20 25 30

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu
 35 40 45
 Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
 50 55 60
 Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
 65 70 75 80
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 85 90 95
 Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 100 105 110
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
 115 120 125
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
 130 135 140
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 145 150 155 160
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 165 170 175
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 180 185 190
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 195 200 205
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 210 215 220
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 225 230 235 240
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 245 250 255
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260
 <210> 525

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV56-3001 LC

<400> 525

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Ala Asp Pro Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly

20 25 30

Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg

85 90 95

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

100 105 110

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr

115 120 125

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val

180 185 190

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

195 200 205

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser

210 215 220

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His

225 230 235 240

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250 255

<210> 526

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV57-3001 LC

<400> 526

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu

1 5 10 15

Ala Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro

20 25 30

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp

130 135 140

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

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

 195 200 205
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 210 215 220
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 225 230 235 240
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 245 250 255
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260

<210> 527

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV57-3001 LC

<400> 527

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

 50 55 60
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 65 70 75 80
 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg

85 90 95
 Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 100 105 110
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
 115 120 125
 Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 130 135 140
 Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
 145 150 155 160
 Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
 165 170 175
 Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
 180 185 190
 Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
 195 200 205
 Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
 210 215 220
 Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
 225 230 235 240
 Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250 255
 <210> 528
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Spacer - YV58-3001 LC
 <400> 528
 Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu
 1 5 10 15
 Asp Ala Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro
 20 25 30

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu
 35 40 45
 Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
 50 55 60
 Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
 65 70 75 80
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 85 90 95
 Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 100 105 110
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
 115 120 125
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
 130 135 140
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 145 150 155 160
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 165 170 175
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 180 185 190
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 195 200 205
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 210 215 220
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 225 230 235 240
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 245 250 255
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260
 <210> 529

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV58-3001 LC

<400> 529

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Asp Ala Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly

20 25 30

Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg

85 90 95

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

100 105 110

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr

115 120 125

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val

180 185 190

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

195 200 205

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser

210 215 220

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His

225 230 235 240

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250 255

<210> 530

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer - YV39-NSUB LC

<400> 530

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

1 5 10 15

Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

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

 195 200 205
Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 210 215 220
Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240
Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 245 250 255
Gly Glu Cys

<210> 531

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV39-NSUB LC

<400> 531

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

 50 55 60
Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80
Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly

85 90 95
 Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 100 105 110
 Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 115 120 125
 Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 130 135 140
 Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 165 170 175
 Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 180 185 190
 Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 195 200 205
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 210 215 220
 Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 225 230 235 240
 Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250
 <210> 532
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Linkers
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(2)
 <223> sequence may be repeated any number of times
 <400> 532

Gly Ser

1

<210> 533
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Linkers
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(3)
<223> sequence may be repeated any number of times

<400> 533

Gly Gly Ser

1

<210> 534

<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Linkers
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(5)
<223> sequence may be repeated any number of times

<400> 534

Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 535

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Linkers
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(4)
<223> sequence may be repeated any number of times

<400> 535

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 536

<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Linkers

<400> 536

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 537

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linkers

<400> 537

Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 538

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linkers

<400> 538

Gly Ser Gly Ser Gly

1 5

<210> 539

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linkers

<400> 539

Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<210

> 540

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linkers

<400> 540

Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 541

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linkers

<400> 541

Gly Ser Ser Ser Gly

1 5

<210> 542

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linkers

<400> 542

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 543

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linkers

<400> 543

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 544

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer

<400> 544

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly

1 5

<210> 545

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer

<400> 545

Gly Gln Ser Gly Gln Gly

1 5

<210> 546

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer

<400> 546

Gln Gly Gln Ser Gly Ser

1 5

<210> 547

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer

<400> 547

Gln Gly Gln Ser Gly Gln

1 5

<210> 548

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer

<400> 548

Gln Ser Gly Gln Gly

1 5

<210> 549

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer

<400> 549

Gly Gln Ser Gly Ser

1 5

<210> 550

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Spacer

<400> 550

Gln Gly Gln Ser Gly

1 5

<210> 551

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer

<400> 551

Ser Gly Gln Gly

1

<210> 552

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer

<400> 552

Gln Ser Gly Ser

1

<210> 553

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer

<400> 553

Gln Gly Gln Ser

1

<210> 554

<211> 15

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(6)

<223> Xaa can be any amino acid

<400> 554

Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr

1

5

10

15

<210> 555

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any amino acid

<400> 555

Xaa Xaa Xaa Cys Xaa His Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 556

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer-YV39

<400> 556

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

1 5 10 15

Cys Pro Tyr

<210> 557

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR1 HC for Ipilimumab

<400> 557

Ser Tyr Thr Met His

1 5

<210> 558

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR2 HC for Ipilimumab

<400> 558

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

1 5 10 15

Gly

<210> 559

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR3 HC for Ipilimumab

<400> 559

Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5

<210> 560

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR1 LC for Ipilimumab

<400> 560

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 561

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR2 LC for Ipilimumab

<400> 561

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 562

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR3 LC for Ipilimumab

<400> 562

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 563

<211> 146

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV39-2001 VL

<400> 563

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly

 85 90 95

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

 100 105 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln

 115 120 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

 130 135 140

Ile Lys

145

<210> 564

<211> 146

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV39-2011 VL

<400> 564

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp

 20 25 30

Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
 35 40 45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
 50 55 60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 65 70 75 80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
 85 90 95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 100 105 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 115 120 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 130 135 140

Ile Lys

145

<210> 565

<211> 146

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YV39-2012 VL

<400> 565

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala
 20 25 30

Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
 35 40 45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
 50 55 60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 65 70 75 80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
 85 90 95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 100 105 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 115 120 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 130 135 140

Ile Lys
 145

<210> 566

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MM Consensus Sequence 1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa can be L, M, V or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be S, V or I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be F, L, M or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be Y or F

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be V or I

<400> 566

Cys Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Cys Leu Asp Pro

1 5 10

<210> 567

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MM Consensus Sequence 2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be P or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa can be H, R or A

<400> 567

Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Xaa Xaa Thr

1 5 10

<210> 568

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MM Consensus Sequence 3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa can be any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be M, I, Y, L, N or F

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be Y, W, F, Q or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be M or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be Y, V or F

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be N or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be Y or F

<400> 568

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Gly Xaa Xaa Leu Cys Pro Xaa

1 5 10

<210> 569

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MM Consensus Sequence 4

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be N or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa can be S, T, M or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be N or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be M or L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa can be H, F or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa can be Y, F or W

<400> 569

Xaa Xaa Cys Pro Xaa His Pro Xaa Cys Xaa Asp Xaa

1 5 10

<210> 570

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Resistant Linker

<400> 570

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

1 5 10