



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2012-0125611  
(43) 공개일자 2012년11월16일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07K 16/46 (2006.01) C12N 15/13 (2006.01)<br/>A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2012-7019837</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2010년12월29일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2012년07월26일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2010/062436</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2011/090762<br/>국제공개일자 2011년07월28일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>61/290,840 2009년12월29일 미국(US)<br/>(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/>이머전트 프로덕트 디벨롭먼트 시애틀, 엘엘씨<br/>미국 워싱턴주 98121 시애틀 스위트 1050 포스 애<br/>비뉴 2401</p> <p>(72) 발명자<br/>블란켄쉽, 존, 더블유.<br/>미국 워싱턴 98117, 시애틀, 6 애버뉴 노스웨스트<br/>9709</p> <p>탄, 필립<br/>미국 워싱턴 98026, 에드몬즈, 200 스트리트 에스<br/>더블유 8704</p> <p>(74) 대리인<br/>손민</p> |
|--|---|

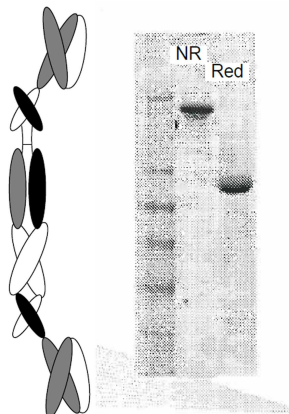
전체 청구항 수 : 총 101 항

(54) 발명의 명칭 **이종이량체 결합 단백질 및 이의 용도**

**(57) 요약**

본 기재내용은 면역글로블린 CH1 영역과 면역글로블린 경쇄 고정 영역(CL)의 천연의 이종이량체화를 통해 2개의 상이한 단일쇄 융합 폴리펩타이드들 사이에 형성된 폴리펩타이드 이종이량체를 제공한다. 폴리펩타이드 이종이량체는 하나 이상의 표적(예를 들면, 수용체)에 특이적으로 결합하는 2개 이상의 결합 도메인을 포함한다. 또한, 이종이량체의 쇠 들다는 Fc 영역 부위를 추가로 포함한다. 본 기재내용은 또한 이러한 폴리펩타이드 이종이량체를 제조하기 위한 핵산, 벡터, 숙주 세포 및 제조방법, 및 또한 T 세포 활성화를 지시하고, 고휘 약성 암 성장을 억제하며, 자가면역 또는 염증 상태를 치료하는데 있어 이러한 폴리펩타이드 이종이량체를 사용하는 방법을 제공한다.

**대표도 - 도1**



(30) 우선권주장

61/365,266 2010년07월16일 미국(US)

61/366,743 2010년07월22일 미국(US)

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

(a) 1 내지 4개의 표적(target)에 특이적으로 결합하는 1 내지 4개의 결합 도메인(binding domain), 힌지(H-I), 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-I), 및 Fc 영역 부위(FRP-I)을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드(SCP-I); 및

(b) 0 내지 4개의 표적에 특이적으로 결합하는 0 내지 4개의 결합 도메인, 힌지(H-II), 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-II), 및 Fc 영역 부위(FRP-II)를 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드(SCP-II)를 포함하는 폴리펩타이드 이중이량체로서;

여기서

(i) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체 도메인(HD-I) 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체 도메인(HD-II)은 서로 우선적으로 연합하여 제1의 단일쇄 폴리펩타이드(SCP-I) 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드(SCP-II)를 포함하는 폴리펩타이드 이중이량체를 형성하고,

(1) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-I)은 제1의 면역글로불린 CH1 영역을 포함하고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-II)은 제1의 면역글로불린 CL 영역을 포함하거나,

(2) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 이중이량체화 도메인(HD-I)은 제1의 면역글로불린 CL 영역을 포함하고, 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-II)은 제1의 면역글로불린 CH1 영역을 포함하며;

(ii) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FCP-I) 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FCP-II)는 각각 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, 또는 이의 임의의 조합의 면역글로불린 CH2 및 CH3 도메인; IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM, 또는 이의 임의의 조합의 1개 또는 2개의 면역글로불린 CH3 도메인; 또는 IgE, IgM, 또는 이의 임의의 조합의 면역글로불린 CH3 및 CH4 도메인을 포함하며,

단, 적어도 2개의 상이한 표적에 특이적으로 결합하는 적어도 2개의 결합 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 이중이량체.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 결합 도메인이 단일쇄 Fv(scFv) 폴리펩타이드인 폴리펩타이드 이중이량체.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 2개의 결합 도메인(BD1 및 BD2)를 포함하는 폴리펩타이드 이중이량체.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 2개의 도메인(BD1 및 BD2)이 둘다 제1의 단일쇄 폴리펩타이드(SCP-I) 상에 존재하며, 여기서 HD-I 및 FRP-I는 BD1과 BD2 사이에 배치되어 있는 폴리펩타이드 이중이량체.

### 청구항 5

제3항에 있어서, 상기 제1의 결합 도메인(BD1)이 제1의 단일쇄 폴리펩타이드(SCP-I) 상에 존재하고, 제2의 결합 도메인(BD2)이 제2의 단일쇄 폴리펩타이드(SCP-II) 상에 존재하는 폴리펩타이드 이중이량체.

### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 제1의 결합 도메인(BD1)이 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-I)에 대해 아미노 말단이고, 제2의 결합 도메인(BD2)이 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-II)에 대해 아미노 말단인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 7**

제5항에 있어서, 상기 제1의 결합 도메인(BD1)이 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-I)에 대해 아미노 말단이고, 제2의 결합 도메인(BD2)이 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-II)에 대해 카복실 말단인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 8**

제5항에 있어서, 상기 제1의 결합 도메인(BD1)이 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-I)에 대해 카복실 말단이고, 제2의 결합 도메인(BD2)이 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-II)에 대해 카복실 말단인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 이종이량체가 3개의 결합 도메인(BD1, BD2 및 BD3)을 포함하는 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 상기 HD-I 및 FRP-I이 BD1과 BD2 사이에 배치되어 있으며, 제3의 결합 도메인(BD3)이 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-II)에 대해 아미노 말단인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 11**

제9항에 있어서, 상기 HD-I 및 FRP-I이 BD1과 BD2 사이에 배치되어 있으며, 제3의 결합 도메인(BD3)이 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-II)에 대해 카복실 말단인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 이종이량체가 4개의 결합 도메인(BD1, BD2, BD3, 및 BD4)을 포함하는 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 상기 HD-I 및 FRP-I이 BD1과 BD2 사이에 배치되고, HD-II 및 FRP-II가 BD3과 BD4 사이에 배치되는 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 이종이량체가 5 내지 8개의 결합 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 결합 도메인 중 적어도 하나가 TCR  $\alpha$ , TCR  $\beta$ , CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , CD3  $\epsilon$ , CD28, CD79b, 하이퍼IL-6, 모노IL-10, CD86, CD20, PSMA, CD19, HLA-DR, Ron, c-Met, CEACAM-6, LIGHT, GITRL, CD40, PDL1, PDL2, HVEM, LTBR, EGFR, EGFRvIII, ErbB2, ErbB3, ErbB4, IGF1R, EphA2, PDGFR, VEGFR1-4, 안지오프이에틴 2, CD64, CD32A, CD16, CD71, TNFR1, TNFR2, TWEAKR, TAC1, BAFF-R, BCMA, FAS, CD32B, CD21, CD22, CD30, CD33, CD37, CD38, CD70, TNF  $\alpha$ , IL-6, 하이퍼IL-6, IL-2, IL-1, IL-7, IL-8, IL-17A/C, IP-10, IFN  $\gamma$ , IFN  $\alpha$ , RANKL, FASL, TGF  $\beta$ , IL10, IL17A/F, CSF2, IGF1, IGF2, BLyS/APRIL, HGF, MSP, EGF(에피레굴린, 헤레굴린,  $\beta$ -레굴린, 뉴레굴린을 포함함), HIF-1  $\alpha$ , VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TNF  $\alpha$ , Wnt, sHH, TGF  $\beta$ , PDGF, TWEAK, EpCAM, CEA, PCTA-1, STEAP-1, PSCA, ALCAM(CD166), EphA2, CD151, CA-125, MUC-1, MAGE-1, TROP2, CCR5, HER-3, HER-4, EGFR, CEA, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5<sub>AC</sub>, MUC5<sub>b</sub>, MUC7,  $\beta$ hCG, 루이스(Lewis)-Y, ganglioside GD3, 9-O-acetyl-GD3, GM2, 글로보(Globo) H, 푸코실 GM1, 폴리 SA, GD2, 카보안하이드라제 IX(MN/CA IX), CD44v6, 소닉 헷지혹(Sonic Hedgehog)(Shh), Wue-1, 혈장 세포 항원, (막-결합된) IgE, 흑색종 콘드로이틴 설페이트 프로테오글리칸(Melanoma Chondroitin Sulfate Proteoglycan: MCSP), CCR8, TNF-알파 전구체, STEAP, 메소텔린, A33 항원, 전립샘 줄기 세포 항원(PSCA), Ly-6; 테스모글레인 4, E-카드헤린 네오에피토프(cadherin neoepitope), 태아 아세틸콜린 수용체, CD25, CA19-9 마커, CA-125 마커 및

무엘레리안 억제 물질(Muellerian Inhibitory Substance: MIS) 수용체 제II형, sTn(시알릴화된 Tn 항원; TAG-72), FAP(섬유모세포 활성화 항원), 엔도시알린, EGFRvIII, LG, SAS, CD63, IGF1R, CD151, TGFBR2, GHRHR, GHR, IL-6R, gp130, TNFR2, OSMR $\beta$ , 파체드(Patched)-1, 프리즐레드(Frizzled), 로보1(Robo1), CD80, CD81, CD86, OX40, CD40, CD137, LIFR $\beta$ , TLR7 또는 TLR9에 특이적으로 결합하거나, 이들의 길항제인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 16**

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 결합 도메인 중 적어도 하나가 IL-10, HLA-G, HGF, IL-35, PD-1, BTLA, TNFR1, TNFR2, DR4, DR5, TWEAKR, 또는 FAS의 작용제인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 17**

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 결합 도메인 중 적어도 하나가 TCR 복합체 또는 이의 성분에 특이적으로 결합하며, 적어도 다른 결합 도메인이 PSMA, CD79b, CD19, HLA-DR, CD20, RON, c-Met, 또는 CEACAM-6에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 18**

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 결합 도메인 중 적어도 하나가 CD28에 특이적으로 결합하며, 적어도 하나의 다른 결합 도메인은 CD79b, 하이퍼IL-6, PDL2, 모노IL-10, CD86, LIGHT, GITRL, CD40, PDL1, HVEM, 또는 LTBR에 특이적으로 결합하거나, 또는 이들의 길항제인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 19**

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 결합 도메인 중 적어도 하나가 CD28에 특이적으로 결합하고, 적어도 다른 결합 도메인은 IL-10, HLA-G, HGF, IL-35, PD-1, 또는 BTLA의 작용제인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-I)이 제1의 면역글로불린 CH1 영역을 포함하고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-II)이 제1의 면역글로불린 CL 영역을 포함하는 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 상기 제1의 CH1 영역이 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이고, 제1의 CL 영역이 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 22**

제20항에 있어서, 상기 제1의 CH1 영역이 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고, 제1의 CL 영역이 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 23**

제20항에 있어서, 상기 제1의 단일쇄 폴리펩타이드가 제2의 CH1 영역을 추가로 포함하고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드가 제2의 CL 영역을 추가로 포함하며, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 제2의 CH1 영역과 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 제2의 CL 영역이 폴리펩타이드 이중이량체내에서 서로 연합하는 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 상기 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위가 제1의 CH1 영역과 제2의 CH1 영역 사이에 배치되며, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위는 제1의 CL 영역과 제2의 CL 영역 사이에 배치되는 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 25**

제23항에 있어서, 상기 제1 및 제2의 CH1 영역 둘다가 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이며, 제1 및 제2의 CL 영역 둘다는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단인

폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 26**

제23항에 있어서, 상기 제1 및 제2의 CH1 영역 둘다가 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이며, 제1 및 제2의 CL 영역 둘다는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 27**

제1항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-I)이 제1의 면역글로불린 CL 영역을 포함하고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-II)이 제 1의 면역글로불린 CH1 영역을 포함하는 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 상기 제1의 CL 영역이 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이고, 제1의 CH1 영역이 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 29**

제27항에 있어서, 상기 제1의 CL 영역이 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고, 제1의 CH1 영역이 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 30**

제27항에 있어서, 상기 제1의 단일쇄 폴리펩타이드가 제2의 CL 영역을 추가로 포함하고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드가 제2의 CH1 영역을 추가로 포함하며, 여기서 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 제2의 CL 영역 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 제2의 CH1 영역이 폴리펩타이드 이중이량체내에서 서로 연합하는 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 31**

제30항에 있어서, 상기 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위가 제1 CL 영역과 제2의 CL 영역 사이에 배치되며, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위가 제1 CH1 영역과 제2의 CH1 영역 사이에 배치되는 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 32**

제30항에 있어서, 상기 제1 및 제2의 CL 영역 둘다가 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이고, 제1 및 제2의 CH1 영역 둘다가 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 33**

제30항에 있어서, 상기 제1 및 제2의 CL 영역 둘다가 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고, 제1 및 제2의 CH1 영역 둘다가 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 34**

제20항에 있어서, 상기 제1의 단일쇄 폴리펩타이드가 제2의 CL 영역을 추가로 포함하고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드가 제2의 CH1 영역을 추가로 포함하며, 여기서 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 제2의 CL 영역과 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 제2의 CH1 영역이 폴리펩타이드 이중이량체내에서 서로 연합하는 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 35**

제34항에 있어서,

(a) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드내에서, 제1의 CH1 영역이 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이고, 제2의 CL 영역이 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이며,

(b) 제2의 단일쇄 폴리펩타이드내에서, 제1의 CL 영역이 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이고, 제2의 CH1 영역이 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 36**

제34항에 있어서,

(a) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드내에서, 제1의 CH1 영역이 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고, 제2의 CL 영역이 Fc 부위에 대해 아미노 말단이며,

(b) 제2의 단일쇄 폴리펩타이드내에서, 제1의 CL이 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고, 제2의 CH1 영역이 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 37**

제34항에 있어서,

(a) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드내에서, 제1의 CH1 영역과 제2의 CL 영역 둘다가 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이고, 제1의 CH1 영역이 제2의 CL 부위에 대해 아미노 말단이며,

(b) 제2의 단일쇄 폴리펩타이드내에서, 제1의 CL 영역과 제2의 CH1 영역 둘다가 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이고, 제1의 CL 영역이 제2의 CH1 영역에 대해 아미노 말단인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 38**

제34항에 있어서,

(a) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드내에서, 제1의 CH1 영역과 제2의 CL 영역 둘다가 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이고, 제2의 CL 영역이 제1의 CH1 부위에 대해 아미노 말단이며,

(b) 제2의 단일쇄 폴리펩타이드내에서, 제1의 CL 영역과 제2의 CH1 영역 둘다가 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이고, 제2의 CH1 영역이 제1의 CL 영역에 대해 아미노 말단인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 39**

제34항에 있어서,

(a) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드내에서, 제1의 CH1 영역과 제2의 CL 영역 둘다가 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고, 제1의 CH1 영역이 제2의 CL 부위에 대해 아미노 말단이며,

(b) 제2의 단일쇄 폴리펩타이드내에서, 제1의 CL 영역과 제2의 CH1 영역 둘다가 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고, 제1의 CL 영역이 제2의 CH1 영역에 대해 아미노 말단인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 40**

제34항에 있어서,

(a) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드내에서, 제1의 CH1 영역과 제2의 CL 영역이 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고, 제2의 CL 영역이 제1의 CH1 부위에 대해 아미노 말단이며,

(b) 제2의 단일쇄 폴리펩타이드내에서, 제1의 CL 영역과 제2의 CH1 영역이 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고, 제2의 CH1 영역이 제1의 CL 영역에 대해 아미노 말단인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 41**

제1항 내지 제40항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1의 CL 영역이 C<sub>K</sub> 영역인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 42**

제1항 내지 제40항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1의 CL 영역이 C<sub>L</sub> 영역인 폴리펩타이드 이중이량체.

**청구항 43**

제24항 내지 제27항 및 제31항 내지 제41항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제2의 CL 영역이 C<sub>K</sub> 영역인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 44**

제23항 내지 제26항 및 제30항 내지 제40항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제2의 CL 영역이 C<sub>L</sub> 영역인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 45**

제41항 또는 제43항에 있어서, 상기 C<sub>K</sub> 영역이 야생형 인간 면역글로불린 C<sub>K</sub> 영역인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 46**

제41항 또는 제44항에 있어서, 상기 C<sub>K</sub> 영역이, 야생형 인간 C<sub>K</sub> 영역의 N29, N30, Q52, V55, T56, T56, S68, 또는 T70에서 치환된 하나 이상의 아미노산을 갖는 변경된 인간 면역글로불린 C<sub>K</sub> 영역인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 47**

제46항에 있어서, 상기 하나 이상의 아미노산 치환이 Ala(A), Arg(R), Trp(W), Tyr(Y), Glu(E), Gin(Q), Lys(K), Asp(D), Met(M), Ser(S), 및 Phe(F) 중에서 선택되는 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 48**

제41항 또는 제43항에 있어서, 상기 CH1 영역이, 68번 위치에서 Val(V)이 Lys(K), Arg(R) 또는 His(H)으로 치환된 아미노산 치환을 포함하는 변경된 인간 면역글로불린 CH1 영역이고, 여기서 C<sub>K</sub> 영역이, 29번 위치에서 Leu(L)가 Asp(D) 또는 Glu(E)에 의해 치환된 아미노산 치환을 포함하는 변경된 인간 면역글로불린 C<sub>K</sub> 영역인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 49**

제41항 또는 제43항에 있어서, 상기 CH1 영역이, 68번 위치에서 Val(V)이 Asp(D) 또는 Glu(E)로 치환된 변경된 인간 면역글로불린 CH1 영역이고, 여기서 C<sub>K</sub> 영역이, 29번 위치에서 Leu(L)이 Lys(K), Arg(R) 또는 His(H)로 변경된 아미노산 치환을 포함하는 변경된 인간 면역글로불린 C<sub>K</sub> 영역인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 50**

제42항 또는 제44항에 있어서, 상기 C<sub>L</sub> 영역이 야생형 인간 면역글로불린 C<sub>L</sub> 영역인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 51**

제1항 내지 제50항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1의 CH1 영역 또는 제2의 CH1 영역이 존재하는 경우 야생형 인간 면역글로불린 CH1 영역인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 52**

제1항 내지 제50항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1의 CH1 영역 또는 제2의 CH1 영역이 존재하는 경우 야생형 인간 IgG1 CH1 영역인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 53**

제1항 내지 제50항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1의 CH1 영역 또는 제2의 CH1 영역이 존재하는 경우, 야생형 인간 면역글로불린 CL 영역과 이황화물 결합을 형성하는데 관여하는 야생형 인간 면역글로불린 CH1 영역의 시스테인이 결실되거나 치환된 변경된 인간 면역글로불린 CH1 영역인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 54**



제1항 내지 제50항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1의 CH1 영역 또는 제2의 CH1 영역이 존재하는 경우, 야생형 인간 면역글로불린 CL 영역과 이황화물 결합을 형성하는데 관여하는 야생형 인간 면역글로불린 CH1 영역의 시스테인이 결실되거나 치환된 변경된 인간 IgG1 CH1 영역인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 55**

제41항 또는 제43항에 있어서, 상기 C $\kappa$  영역이, 야생형 인간 면역글로불린 CH1 영역과 이황화물 결합을 형성하는데 관여하는 야생형 인간 C $\kappa$  영역의 시스테인 잔기가 결실되거나 치환된 변경된 인간 면역글로불린 C $\kappa$  영역인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 56**

제42항 또는 제44항에 있어서, 상기 C $\lambda$  영역이 야생형 인간 면역글로불린 CH1 영역과 이황화물 결합을 형성하는데 관여하는 야생형 C $\lambda$  인간 영역의 시스테인 잔기가 결실되거나 치환된 변경된 인간 면역글로불린 C $\lambda$  영역인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 57**

제53항에 있어서, 상기 제1의 CH1 영역 및 제2의 CH1 영역이 존재하는 경우 서열 번호 114, 844 또는 845를 포함하는 폴리펩타이드인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 58**

제46항 또는 제55항에 있어서, 상기 C $\kappa$  영역이 서열 번호 141 내지 178, 202, 및 838 내지 843을 포함하는 폴리펩타이드 중 어느 하나로부터 선택되는 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 59**

제50항 또는 제56항에 있어서, 상기 C $\lambda$  영역이 서열 번호 140을 포함하는 폴리펩타이드인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 60**

제1항 내지 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-I) 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-II) 각각이 면역글로불린 CH2 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 61**

제60항에 있어서, 상기 면역글로불린 CH2 도메인이 IgG1 CH2 도메인인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 62**

제60항에 있어서, 상기 면역글로불린 CH2 도메인이 IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, 또는 IgD CH2인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 63**

제1항 또는 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-I) 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-II)가 각각 면역글로불린 CH3 도메인인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 64**

제63항에 있어서, 상기 면역글로불린 CH3 도메인이 IgG1 CH3 도메인인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 65**

제63항에 있어서, 상기 면역글로불린 CH3 도메인이 IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE 또는 IgM CH3 도메인인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 66**

제1항 내지 제65항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-I) 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-II) 각각이 면역글로불린 CH2 도메인 및 면역글로불린 CH3 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 67**

제66항에 있어서,

(i) 면역글로불린 CH3 도메인이 단일쇄 폴리펩타이드내에서 서열 번호 846, 847, 848, 또는 849를 포함하는 펩타이드를 통해 면역글로불린 CH3 도메인에 대해 바로 카복실 말단인 CH1 도메인에 연결되고,

(ii) 면역글로불린 CH3 도메인이 다른 단일쇄 폴리펩타이드내에서 서열 번호 846, 850, 951, 또는 852를 포함하는 펩타이드를 통해 면역글로불린 CH3 도메인에 대해 바로 카복실 말단인 C<sub>K</sub> 도메인에 연결되는 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 68**

제66항에 있어서, 상기 면역글로불린 CH2 및 CH3 도메인이 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, 또는 IgD CH2 및 CH3 도메인인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 69**

제1항 내지 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-I) 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-II)가 IgM 또는 IgE CH3 및 CH4 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 70**

제60항 내지 제62항 및 제66항 내지 제68항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 CH2 도메인이 297번 위치에서 아미노산 치환을 포함하고, 234 내지 238번 위치에서 적어도 하나의 추가의 치환 또는 결실을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 CH2 도메인인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 71**

제60항 내지 제62항 및 제66항 내지 제68항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 CH2 도메인이 234 내지 238번 위치에서 하나 이상의 아미노산 돌연변이 및 253, 310, 318, 320, 322 또는 331번 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 CH2 도메인인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 72**

제60항 내지 제62항 및 제66항 내지 제68항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 CH2 도메인이 297번 위치의 아스파라긴에서 아미노산 치환, 234 내지 238번 위치에서 하나 이상의 아미노산 치환 또는 결실, 및 253, 310, 318, 320, 322 또는 331번 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 CH2 도메인인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 73**

제60항 내지 제62항 및 제66항 내지 제68항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 CH2 도메인이 L234, L235, G237, E318, K320 및 K322 위치에서 아미노산 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 74**

제63항 내지 제67항 중의 어느 한 항에 있어서,

(a) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인이, T366W를 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 CH3 도메인이고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인이, Y407A 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2,

IgG3 또는 IgG4 CH3 도메인이며,

(b) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인이, T366Y 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 CH3 도메인이고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인이, Y407T 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH3 도메인이며,

(c) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인이, T366W 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 CH3 도메인이고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인이 T366S, L368A 및 Y407V 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH3 도메인이고,

(d) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인이, Y407A 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 CH3 도메인이고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인이, T366W 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH3 도메인이며,

(e) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인이, Y407T 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 CH3 도메인이고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인이, T366Y 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH3 도메인이며,

(f) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인이, T366S, L368A 및 Y407W 치환들을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 CH3 도메인이고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인이, T366W 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH3 도메인인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 75**

제1항 내지 제74항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드 둘다의 힌지가 면역글로불린 힌지 영역인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 76**

제75항에 있어서, 상기 면역글로불린 힌지가 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, 또는 IgE 힌지인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 77**

제75항에 있어서, 상기 면역글로불린 힌지가 야생형 면역글로불린 힌지인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 78**

제75항에 있어서, 상기 면역글로불린 힌지가 서열 번호 232, 234, 240, 664 내지 673, 675 및 676 중에서 선택된 변경된 면역글로불린 힌지인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 79**

제75항 내지 제78항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 힌지 영역이

- (a) Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단에 존재하거나,
- (b) 결합 도메인과 면역글로불린 이종이량체화 도메인 사이에 배치되어 있거나,
- (c) 면역글로불린 이종이량체화 도메인과 Fc 영역 부위 사이에 배치되어 있거나,
- (d) 제1의 또는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 아미노 말단에 존재하는 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 80**

제1항 내지 제74항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1의 또는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드 힌지 중 적어도 하나가 C-유형 렉틴 힌지 영역인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 81**

제80항에 있어서, 상기 C-유형 렉틴 힌지 영역이 NKg2A 또는 NKg2D 펩타이드, 또는 이의 유도체인 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 82**

제80항 또는 제81항에 있어서, 상기 힌지 영역이 Fc 영역 부위와 결합 도메인 사이, 또는 제1 또는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 카복실 말단에 배치되어 있는 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 83**

제1항 내지 제82항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 힌지가 동일한 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 84**

제1항 내지 제82항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 힌지가 상이한 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 85**

제1항 내지 제14항 및 제20항 내지 제84항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1의 단일쇄 폴리펩타이드가 TCR 복합체 또는 이의 성분에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함하고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드가 CD19, CD79b, HLA-DR 또는 CD20에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 86**

제1항 내지 제14항 및 제20항 내지 제84항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1의 단일쇄 폴리펩타이드가 CD28에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함하고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드가 (a) CD79b, 하이퍼IL-6, 또는 CD86에 특이적으로 결합하거나 (b) PDL 엑토도메인 또는 모노IL-10을 포함하는 결합 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 87**

제1항 내지 제14항 및 제20항 내지 제84항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1의 단일쇄 폴리펩타이드가 c-Met에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함하고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드가 RON에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함하는, 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 88**

제1항에 있어서, 상기 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드가 서열 번호 2 및 4, 서열 번호 6 및 8, 서열 번호 10 및 12, 서열 번호 14 및 16, 서열 번호 18 및 20, 서열 번호 20 및 22, 서열 번호 20 및 24, 서열 번호 30 및 32, 서열 번호 29 및 31, 서열 번호 29 및 32, 서열 번호 30 및 72, 서열 번호 53 및 72, 서열 번호 54 및 72, 서열 번호 55 및 72, 서열 번호 70 및 72, 서열 번호 71 및 72, 서열 번호 63 및 56, 서열 번호 64 및 57, 서열 번호 65 및 60, 서열 번호 66 및 58, 서열 번호 67 및 59, 서열 번호 68 및 61, 서열 번호 69 및 62, 서열 번호 54 및 811, 서열 번호 54 및 812, 서열 번호 54 및 813, 서열 번호 814 및 818, 서열 번호 815 및 818, 서열 번호 816 및 818, 서열 번호 817 및 818, 서열 번호 814 및 820, 서열 번호 814 및 821, 서열 번호 54 및 819, 서열 번호 814 및 826, 서열 번호 814 및 822, 서열 번호 814 및 823, 서열 번호 814 및 824, 서열 번호 859 및 862, 서열 번호 860 및 863, 서열 번호 861 및 864, 서열 번호 874 및 825, 서열 번호 875 및 879, 서열 번호 876 및 880, 서열 번호 877 및 881, 또는 서열 번호 878 및 882를 포함하는 폴리펩타이드 이종이량체.

**청구항 89**

제1항 내지 제88항 중의 어느 한 항에 따른 폴리펩타이드 이종이량체 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물.

**청구항 90**

제1의 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 제1의 폴리뉴클레오타이드 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 제2의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는, 제1항 내지 제88항 중의 어느 한 항에 따른 폴리펩타이드 이종이량체를 발현할 수 있는 발현 벡터.

**청구항 91**

제90항의 발현 백터를 포함하는 숙주 세포.

**청구항 92**

제1항 내지 제88항 중의 어느 한 항에 따른 폴리펩타이드 이종이량체의 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드 각각을 발현할 수 있는 제1 및 제2 발현 백터를 포함하는 숙주 세포.

**청구항 93**

(a) 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드를 발현하기에 적합한 조건하에서 제91항 또는 제92항에 따른 숙주 세포를 배양하는 단계, 및

(b) 배양물로부터 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드로부터 형성된 이종이량체를 임의로 분리하거나 또는 정제하는 단계를 포함하는, 폴리펩타이드 이종이량체를 제조하는 방법.

**청구항 94**

TCR  $\alpha$ , TCR  $\beta$ , CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , CD3  $\epsilon$ , 또는 이의 조합물에 특이적으로 결합하는 결합 도메인, 및 상이한 표적에 특이적으로 결합하는 제2의 결합 도메인을 포함하는, 제1항 내지 제88항 중의 어느 한 항에 따른 폴리펩타이드 이종이량체의 유효량을 T 세포 활성화를 지시(directing)하는 것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, T 세포 활성화를 지시하는 방법.

**청구항 95**

TCR  $\alpha$ , TCR  $\beta$ , CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , CD3  $\epsilon$ , c-Met, 또는 RON에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함하는, 제1항 내지 제88항 중의 어느 한 항에 따른 폴리펩타이드 이종이량체의 유효량을 악성 암의 성장, 전이, 또는 전이성 성장을 억제할 필요가 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 악성 암의 성장, 전이, 또는 전이성 성장을 억제하는 방법.

**청구항 96**

TCR  $\alpha$ , TCR  $\beta$ , CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , CD3  $\epsilon$ , 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함하는, 제1항 내지 제88항 중의 어느 한 항에 따른 폴리펩타이드 이종이량체의 유효량을, 자가면역 또는 염증 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 자가면역 또는 염증 상태를 치료하는 방법.

**청구항 97**

TCR  $\alpha$ , TCR  $\beta$ , CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , 또는 CD3  $\epsilon$ 에 특이적으로 결합하는 결합 도메인, 및 CD19, CD20, CD79b 또는 HLA-DR에 특이적으로 결합하는 제2의 결합 도메인을 포함하는, 제1항 내지 제88항 중의 어느 한 항에 따른 폴리펩타이드 이종이량체의 유효량을, B-세포 관련 질환 또는 질병의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, B-세포 관련 질환 또는 질병을 치료하는 방법.

**청구항 98**

제95항에 있어서, 화학치료제 또는 이온화 방사선을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 99**

제94항 내지 제97항 중의 어느 한 항에 있어서, 제2의 활성제(active agent)를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 100**

제99항에 있어서 제2 활성제가 제1항 내지 제88항 중의 어느 한 항에 따른 제2의 폴리펩타이드 이종이량체인 방법.

**청구항 101**

제99항에 있어서, 상기 제2 활성제가 모노클로날 항체, 또는 면역글로불린-기원한 융합 단백질인 방법.

**명세서**

**기술분야**

- [0001] 관련 출원(들)의 진후 참조(들)
- [0002] 본원은 2009년 12월 29일자로 출원된, 미국 가특허출원 제61/290,840호, 및 2010년 7월 16일자로 출원된 미국 가특허출원 제61/365,266호의 35 U.S.C. § 1 19(e)하의 이익을 청구하며, 상기 특허원 각각은, 이의 전문이 본원에 참조로 포함되어 있다.
- [0003] 서열 목록에 관한 서술
- [0004] 본원과 관련된 서열 목록은 서류 사본 대신에 텍스트 형식으로 제공되며, 이로써 참조로 명세서내에 포함된다. 서열 목록을 포함하는 텍스트 파일명은 910180\_422PC\_SEQUENCE\_LISTING.txt이다. 텍스트 파일은 839 KB이며, 2010년 12월 29일자로 작성되었고, 본 명세서의 출원과 동시에 EFS-Web을 통해 전자 제출되어 있다.
- [0005] 배경
- [0006] 기술 분야
- [0007] 본 기재내용은 일반적으로 폴리펩타이드 이종이량체(heterodimer), 이의 조성물, 및 이러한 폴리펩타이드 이종이량체를 제조하고 사용하기 위한 방법을 제공한다. 보다 구체적으로, 본원에 제공된 폴리펩타이드 이종이량체는 부분적으로 면역글로불린 CH1 영역과 면역글로불린 경쇄 고정 영역(CL) 사이의 천연의 이종이량체화(heterodimerization)를 통해 형성된다. 또한, 본원에 제공된 폴리펩타이드 이종이량체는 하나 이상의 표적에 특이적으로 결합하는 2개 이상의 결합 도메인을 포함한다. 또한, 본원에 제공된 폴리펩타이드 이종이량체의 단일쇄(single chain) 폴리펩타이드 각각은 Fc 영역 부위(예를 들면, 면역글로불린 CH2 및 CH3 도메인)을 포함한다.

**배경 기술**

- [0008] 관련 분야의 설명
- [0009] 시그널 전달도입(signal transduction) 공정은 흔히 세포의 도메인, 막횡단(transmembrane) 도메인, 및 세포내 도메인을 갖는 수용체 단백질을 포함한다. 리간드 결합 동안에, 세포 표면 수용체 분자는 흔히 올리고머화되거나 다량체화되어(또한 "교차-결합"으로 언급된다) 시그널을 세포의 세포내 구획으로 효과적으로 전달한다. 수용체와 리간드 사이의 이러한 상호작용 또는 수용체의 후속적인 올리고머화(oligomerization) 또는 다량체화(multimerization)의 자극 또는 차단은 광범위한 질병에 대해 중요한 치료학적 영향을 갖는다.
- [0010] 수용체와 리간드 상호작용을 조절하는데 유용한 예시적인 분자는 항체 또는 항체로부터 기원한 분자를 포함한다. 예를 들면, 항체 또는 이의 유도체는 세포 표면 수용체에 결합하는 수용체 길항체로서 기능할 수 있으며 활성화 리간드의 결합 부위를 차단하거나 활성화에 필요한 수용체 이량체화 또는 다량체화를 방지함으로써 이를 불활성화시킨다. 특정의 다른 경우에, 항체 또는 이의 유도체는 다수의 막 수용체에 결합하고 이를 교차-결합하여, 천연 리간드의 기능을 모사함으로써 효능체로서 기능할 수 있다. 다른 예는 세포독성제 또는 면역효과기 세포를 종양과 같은 표적 부위에 지시하는데 사용될 수 있는 이특이적인(bispecific) 항체 유도체이다.
- [0011] 이특이적인 항체는 2개의 분리되고 분명한 항원(또는 동일한 항원의 상이한 에피토프)에 동시 결합할 수 있는 항체-계 분자이다. 이특이적인 항체의 하나의 용도는 항체 의존성 세포의 세포독성(ADCC)에 의한 종양 세포의 사멸을 향상시키기 위해 세포독성 면역 효과기 세포를 제지시키는 것이었다. 이와 관련하여, 이특이적인 항체의 한가지 아암(arm)은 종양 세포의 항원에 결합하며, 다른 것은 효과기 세포 위에서 발현된 결정인자에 결합한다. 종양과 효과기 세포를 교차-결합시킴으로써, 이특이적인 항체는 효과기 세포를 종양 세포와 근접하게 가져올 수 있을 뿐 아니라 이들의 활성화를 동시에 개시(trigger)함으로써, 효과적인 종양 세포-사멸을 가져온다. 이특이적 항체는 또한 종양 조직내에서 화학- 또는 방사선치료제를 농축시켜 정상 조직에 대해 유해한 효과를 최소화시키기 위해 사용되어 왔다. 이러한 설정에서, 이특이적 항체의 하나의 아암은 파괴를 위해 표적화된 세

포상에서 발현된 항체에 결합하며, 다른 아암은 화학치료 약물, 방사선동위원소, 또는 독소를 전달한다.

[0012] 이특이적 항체의 일반적인 개발에 있어 주요 장애는 전임상과 임상 연구 둘다에 대해 충분한 품질 및 양의 물질을 생산하기 어렵다는 것이었다. 초기에, 이특이적 항체의 생산을 위한 주요 경로는 단일 세포내에서 특이성이 상이한 2개의 모 항체의 경쇄 둘다 및 중쇄 둘다의 공-발현(co-expression)에 의한 것이었다. 그러나, 바람직한 결합-적격성(binding-competent)인 이특이적인 항체는 부산물이며, 다른 생성물로부터의 정제는 매우 어렵다. 이특이적 항체 생산을 위한 다른 전통적인 방법은, 특이성이 상이한 2개의 항체 또는 이들의 단편의 화학적 접합이다. 그러나, 상기 방법은 또한 복잡하며, 화학적 변형 공정은 항체를 불활성화시킬 수 있거나 응집을 촉진할 수 있다. 바람직하지 않은 생성물로부터의 정제는 어려운 것으로 남아 있기 때문에, 이특이적 항체의 수득되는 낮은 수율 및 불량한 품질은 이 공정을 임상 개발에 요구되는 대규모 생산에 적합하지 않도록 한다.

[0013] 최근에, 다양한 이중이량체화 기술을 사용하여 이특이적인 항체의 생산을 개선시켜왔다. 그러나, Jun/Fos 코일드-코일(coiled-coil)과 같은 단순한 이중이량체화 도메인의 scFv 도메인에 대한 융합은 동중이량체 및 이중이량체의 혼합물을 생성하여 리폴딩(refolding)에 의해 조립해야할 필요가 있다(참조: de Kruijff and Logtenberg, J. Biol. Chem. 271 : 7630-4, 1996). scFv 단편의 전체 항체에 대한 융합은 또한 이량체화 장치로서 사용되었다(참조: Coloma and Morrison, Nat. Biotechnol. 15 : 159-63, 1997). 그러나, 이러한 융합은 고품질 침투능이 불량한 거대 분자를 생성한다. 2개의 scFv 단편을 함께 융합시키는 것이 또한 이특이적 단백질을 생성하기 위해 사용되어 왔다(예를 들면, 미국 메릴랜드주 베테스다 소재의 마이크로멧 인크(Micromet Inc.)에 의한 BITE® 항체, 미국 특허 제7,635,472호). 그러나, 이러한 단백질은 Fc 영역을 함유하지 않기 때문에, Fc 영역을 통한 이들의 활성의 조작용 허용하지 않는다. 또한, 이들 단백질은 작으므로(~55 kDa) 혈청속에서 반감기가 비교적 짧다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0014] 지금까지, 면역글로불린 융합 기술은 상업적으로 가치있는 이중이량체 단백질 또는 이들을 제조하는 방법을 제공하지 않았다. 따라서, 대안적인 다중특이적인 이중이량체 단백질 및 또한 이를 생산하기 위한 효율적인 방법에 대해 당해 분야의 요구가 남아있다.

[0015]

### 과제의 해결 수단

[0016] 간단한 요약

[0017] 본 기재내용은 면역글로불린 CH1 영역 및 면역글로불린 경쇄 고정 영역(CL)의 천연 이중이량체화를 통해 2개의 상이한 단일쇄 폴리펩타이드 사이에 형성된 폴리펩타이드 이중이량체를 제공한다. 본 기재내용은 또한 폴리펩타이드 이중이량체를 제조하기 위한 핵산, 벡터, 숙주 세포 및 방법 및 또한, 지지된 T 세포 활성화에서와 같이 이러한 폴리펩타이드 이중이량체를 사용하거나, 고품질 약성 압의 성장을 억제하거나, 자가면역 또는 염증 상태를 치료하거나, B-세포 관련 질환 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0018] 하나의 국면에서, 본 기재내용은 (a) 1 내지 4개의 표적에 특이적으로 결합하는 1 내지 4개의 결합 도메인, 힌지(hinge)(H-I), 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-I), 및 Fc 영역 부위(FRP-I)을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드(SCP-I); 및 (b) 0 내지 4개의 표적에 특이적으로 결합하는 0 내지 4개의 결합 도메인, 힌지(H-II), 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-II), 및 Fc 영역 부위(FRP-II)를 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드 이중이량체를 제공하며; 여기서 (i) 면역글로불린 HD-I 및 면역글로불린 HD-II는 서로 우선적으로 연합하여 SCP-I 및 SCP-II로 구성된 폴리펩타이드 이중이량체를 형성하고, (1) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-I)은 제1의 면역글로불린 CH1 영역을 포함하고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-II)은 제1의 면역글로불린 CL 영역을 포함하거나, (2) 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-I)은 제1의 면역글로불린 CL 영역을 포함하고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-II)은 제1의 면역글로불린 CH1 영역을 포함하며; (ii) SCP-I의 Fc 영역 부위 및 SCP-II의 Fc 영역 부위는 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD,

또는 이의 특정 조합물의 면역글로불린 CH2 및 CH3 도메인; IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM, 또는 이의 특정 조합물의 1개 또는 2개의 면역글로불린 CH3 도메인; 또는 IgE, IgM, 또는 이의 특정 조합물의 면역글로불린 CH3 및 CH4 도메인을 포함하며, 단, 폴리펩타이드 이종이량체는 표적, 예를 들면, 적어도 2개의 상이한 표적에 특이적으로 결합하는 적어도 2개의 결합 도메인을 포함한다.

[0019] 특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체의 결합 도메인은 단일쇄 Fv(scFv) 폴리펩타이드이다.

[0020] 특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 2개의 결합 도메인(BD1 및 BD2)을 포함한다. 하나의 양태에서, 2개의 결합 도메인(BD1 및 BD2)는 둘다 제1의 단일쇄 폴리펩타이드(SCP-I) 상에 존재하며, 여기서 HD-I 및 FRP-I는 BD1과 BD2 사이에 배치되어 있다. 또 다른 양태에서, 제1의 결합 도메인(BD1)은 제1의 단일쇄 폴리펩타이드(SCP-I) 상에 존재하고 제2의 결합 도메인(BD2)은 제2의 단일쇄 폴리펩타이드(SCP-II) 상에 존재한다. 예를 들면, 제1의 결합 도메인(BD1)은 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-I)에 대해 아미노 말단일 수 있고, 제2의 결합 도메인(BD2)은 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-II)에 대해 아미노 말단일 수 있다. 대안적으로, 제1의 결합 도메인(BD1)은 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-I)에 대한 아미노 말단일 수 있고, 제2의 결합 도메인(BD2)은 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-II)에 대해 카복실 말단일 수 있다. 또한 대안적으로, 제1의 결합 도메인(BD1)은 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-I)에 대해 카복실 말단일 수 있고, 제2의 결합 도메인(BD2)은 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-II)에 대해 카복실 말단일 수 있다.

[0021] 특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 3개의 결합 도메인(BD1, BD2 및 BD3)을 포함한다. 하나의 양태에서, HD-I 및 FRP-I는 BD1과 BD2 사이에 배치되어 있으며, 제3의 결합 도메인(BD3)은 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-II)에 대해 아미노 말단이다. 대안적인 양태에서, HD-I 및 FRP-I는 BD1과 BD2 사이에 배치되어 있으며, 제3의 결합 도메인(BD3)은 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-II)에 대해 카복실 말단이다.

[0022] 특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 4개의 결합 도메인(BD1, BD2, BD3, 및 BD4)을 포함한다. 예를 들면, HD-I 및 FRP-I는 BD1과 BD2 사이에 배치될 수 있고, HD-II 및 FRP-II는 BD3과 BD4 사이에 배치될 수 있다.

[0023] 특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 5 내지 8개의 결합 도메인(예를 들면, 5, 6, 7 또는 8 결합 도메인)을 포함한다.

[0024] 특정 양태에서, 본원에 제공된 폴리펩타이드 이종이량체의 결합 도메인 중 적어도 하나는 TCR  $\alpha$ , TCR  $\beta$ , CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , CD3  $\epsilon$ , CD28, CD79b, 하이퍼IL-6, 모노IL-10, CD86, CD20, PSMA, CD19, HLA-DR, Ron, c-Met, CEACAM-6, LIGHT, GITRL, CD40, PDL1, PDL2, HVEM, LTBR, EGFR, EGFRvIII, ErbB2, ErbB3, ErbB4, IGF1R, EphA2, PDGFR, VEGFR1-4, 안지오펜이에틴 2, CD64, CD32A, CD16, CD71, TNFR1, TNFR2, TWEAKR, TAC1, BAFF-R, BCMA, FAS, CD32B, CD21, CD22, CD30, CD33, CD37, CD38, CD70, TNF  $\alpha$ , IL-6, 하이퍼IL-6, IL-2, IL-1, IL-7, IL-8, IL-17A/C, IP-10, IFN  $\gamma$ , IFN  $\alpha$ , RANKL, FASL, TGF  $\beta$ , IL10, IL17A/F, CSF2, IGF1, IGF2, BLYS/APRIL, HGF, MSP, EGF(에피레굴린(epiregulin), 헤레굴린(herregulin),  $\beta$ -레굴린( $\beta$ -regulin), 뉴레굴린(neuregulin) 포함), HIF-1 $\alpha$ , VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TNF  $\alpha$ , Wnt, sHH, TGF  $\beta$ , PDGF, TWEAK, EpCAM, CEA, PCTA-1, STEAP-1, PSCA, ALCAM(CD166), EphA2, CD151, CA-125, MUC-1, MAGE-1, TROP2, CCR5, HER-3, HER-4, EGFR, CEA, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5<sub>ac</sub>, MUC5<sub>b</sub>, MUC7,  $\beta$ hCG, 루이스(Lewis)-Y, 강글리오사이드 GD3, 9-O-아세틸-GD3, GM2, 글로보(Globo) H, 푸코실 GM1, 폴리 SA, GD2, 카보안하이드라제(Carboanhydrage) IX(MN/CA IX), CD44v6, 소닉 헷지혹(Sonic Hedgehog)(Shh), Wue-1, 혈장 세포 항원, (막-결합된) IgE, 흑색종 콘드로이틴 설페이트 프로테오글리칸(Melanoma Chondroitin Sulfate Proteoglycan: MCSP), CCR8, TNF-알파 전구체, STEAP, 메소텔린, A33 항원, 전립샘 줄기 세포 항원(PSCA), Ly-6; 테스모글레인 4, E-카드헤린 뉴오에피토프(cadherin neoepitope), 태아 아세틸콜린 수용체, CD25, CA19-9 마커, CA-125 마커 및 무엘러리안 억제 물질(Muellerian Inhibitory Substance: MIS) 수용체 제II형, sTn(시알릴화된 Tn 항원; TAG-72), FAP(섬유모세포 활성화 항원), 엔도시알린, EGFRvIII, LG, SAS, CD63, IGF1R, CD151, TGFBR2, GHRHR, GHR, IL-6R, gp130, TNFR2, OSMR  $\beta$ , 팻체트(Patched)-1, 프리즐레드(Frizzled), 로보1(Robo1), CD80, CD81, CD86, OX40, CD40, CD137, LIFR  $\beta$ , TLR7 또는 TLR9에 특이적으로 결합하거나, 이들의 길항제이다.

[0025] 특정의 다른 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체의 결합 도메인 중 적어도 하나는 IL-10, HLA-G, HGF, IL-35, PD-1, BTLA, TNFR1, TNFR2, DR4, DR5, TWEAKR, 또는 FAS의 작용제(agonist)이다.



- [0026] 본원에 제공된 특정의 폴리펩타이드 이중이량체에서, 적어도 하나의 결합 도메인은 TCR 복합체 또는 이의 성분에 특이적으로 결합하며, 적어도 다른 결합 도메인은 PSMA, CD79b, CD19, HLA-DR, CD20, RON, c-Met, 또는 CEACAM-6에 특이적으로 결합한다.
- [0027] 본원에 제공된 특정의 다른 폴리펩타이드 이중이량체에서, 적어도 하나의 결합 도메인은 CD28에 특이적으로 결합하며, 적어도 하나의 다른 결합 도메인은 CD79b, 하이퍼IL-6, PDL2, 모노IL-10, CD86, LIGHT, GITRL, CD40, PDL1, HVEM, 또는 LTBR에 특이적으로 결합하거나, 이들의 길항제이다.
- [0028] 본원에 제공된 특정의 다른 폴리펩타이드 이중이량체에서, 적어도 하나의 결합 도메인은 CD28에 특이적으로 결합하고, 적어도 또 다른 결합 도메인은 IL-10, HLA-G, HGF, IL-35, PD-1, 또는 BTLA의 작용제이다.
- [0029] 특정 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-I)은 제1의 면역글로불린 CH1 영역을 포함하고 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-II)은 제1의 면역글로불린 CL 영역을 포함한다. 하나의 양태에서, 제1의 CH1 영역은 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이고, 제1의 CL 영역은 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이다. 또 다른 양태에서, 제1의 CH1 영역은 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고, 제1의 CL 영역은 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이다.
- [0030] 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-I)이 제1의 면역글로불린 CH1 영역을 포함하고 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-II)이 제1의 면역글로불린 CL 영역을 포함하는 특정 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드는 제2의 CH1 영역을 추가로 포함하고 제2의 단일쇄 폴리펩타이드는 제2의 CL 영역을 추가로 포함하며, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 제2의 CH1 영역 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 제2의 CL 영역은 폴리펩타이드 이중이량체내에서 서로 연합한다. 예를 들면, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위는 제1의 CH1 영역과 제2의 CH1 영역 사이에 배치될 수 있으며, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위는 제1의 CL 영역과 제2의 CL 영역 사이에 배치될 수 있다. 대안적으로, 제1 및 제2의 CH1 영역 둘다는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단일 수 있으며, 제1 및 제2의 CL 영역 둘다는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단일 수 있다. 또한 대안적으로, 제1 및 제2의 CH1 영역 둘다는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단일 수 있으며, 제1 및 제2의 CL 영역 둘다는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단일 수 있다.
- [0031] 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-I)이 제1의 면역글로불린 CH1 영역을 포함하고 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-II)이 제1의 면역글로불린 CL 영역을 포함하는 특정의 다른 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드는 제2의 CL 영역을 추가로 포함하며 제2의 단일쇄 폴리펩타이드는 제2의 CH1 영역을 추가로 포함하고, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 제2의 CL 영역 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 제2의 CH1 영역은 폴리펩타이드 이중이량체내에서 서로 연합한다. 예를 들면, 하나의 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드에서, 제1의 CH1 영역은 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이고 제2의 CL 영역은 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이며; 제2의 단일쇄 폴리펩타이드에서, 제1의 CL 영역은 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이고, 제2의 CH1 영역은 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이다. 또 다른 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드에서, 제1의 CH1 영역은 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고, 제2의 CL 영역은 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이며; 제2의 단일쇄 폴리펩타이드에서, 제1의 CL 영역은 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고, 제2의 CH1 영역은 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이다. 또 여전히 다른 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드에서, 제1의 CH1 영역 및 제2의 CL 영역 둘다는 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이고, 제1의 CH1 영역은 제2의 CL 영역에 대해 아미노 말단이며; 제2의 단일쇄 폴리펩타이드에서, 제1의 CL 영역과 제2의 CH1 영역 둘다는 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이고, 제1의 CL 영역은 제2의 CH1 영역에 대해 아미노 말단이다. 여전히 또 다른 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드에서, 제1의 CH1 영역과 제2의 CL 영역 둘다는 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이고, 제2의 CL 영역은 제1의 CH1 영역에 대해 아미노 말단이며; 제2의 단일쇄 폴리펩타이드에서, 제1의 CL 영역과 제2의 CH1 영역 둘다는 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이고, 제2의 CH1 영역은 제1의 CL 영역에 대해 아미노 말단이다. 추가의 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드에서, 제1의 CH1 영역과 제2의 CL 영역 둘다는 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고, 제1의 CH1 영역은 제2의 CL 영역에 대해 아미노 말단이며; 제2의 단일쇄 폴리펩타이드에서, 제1의 CL 영역과 제2의 CH1 영역 둘다는 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고, 제1의 CL 영역은 제2의 CH1 영역에 대해 아미노 말단이다. 다른 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드에서, 제1의 CH1 영역과 제2의 CL 영역 둘다는 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고, 제2의 CL 영역은 제1의 CH1 영역에 대해 아미노 말단이며; 제2의 단일쇄 폴리펩타이드에서, 제1의 CL 영역과 제2의 CH1 영역은 Fc 영역

부위에 대해 카복실 말단이고, 제2의 CH1 영역은 제1의 CL 영역에 대해 아미노 말단이다.

- [0032] 특정 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이종이량체화 도메인(HD-I)은 제1의 면역글로불린 CL 영역을 포함하고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이종이량체화 도메인(HD-II)은 제1의 면역글로불린 CH1 영역을 포함한다. 하나의 양태에서, 제1의 CL 영역은 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대한 아미노 말단이고, 제1의 CH1 영역은 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이다. 다른 양태에서, 제1의 CL 영역은 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고, 제1의 CH1 영역은 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이다. 여전히 다른 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드는 제2의 CL 영역을 추가로 포함하고 제2의 단일쇄 폴리펩타이드는 제2의 CH1 영역을 포함하며, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 제2의 CL 영역 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 제2의 CH1 영역은 폴리펩타이드 이종이량체내에서 서로 연합한다. 예를 들면, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위는 제1의 CL 영역과 제2의 CL 영역 사이에 배치될 수 있으며, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위는 제1의 CH1 영역과 제2의 CH1 영역 사이에 배치된다. 대안적으로, 제1의 CL 영역과 제2의 CL 영역 둘다는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단일 수 있고, 제1의 CH1 영역과 제2의 CH1 영역 둘다는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단일 수 있다. 또한 대안적으로, 제1의 CL 영역과 제2의 CL 영역 둘다는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단일 수 있고, 제1의 CH1 영역과 제2의 CH1 영역 둘다는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단일 수 있다.
- [0033] 특정 양태에서, 제1의 CL 영역은 C<sub>K</sub> 영역이다. 다른 양태에서, 제1의 CL 영역은 C<sub>L</sub> 영역이다.
- [0034] 특정 양태에서, 제2의 CL 영역은 C<sub>K</sub> 영역이다. 다른 양태에서, 제2의 CL 영역은 C<sub>L</sub> 영역이다.
- [0035] 특정 양태에서, C<sub>K</sub> 영역은 야생형 인간 면역글로불린 C<sub>K</sub> 영역이다. 특정 양태에서, C<sub>K</sub> 영역은 야생형 인간 C<sub>K</sub> 영역의 하나 이상의 아미노산이 N29, N30, Q52, V55, T56, T56, S68, 또는 T70에서 변경된 인간 면역글로불린 C<sub>K</sub> 영역이다. 예를 들면, 하나 이상의 아미노산 치환은 Ala(A), Arg(R), Trp(W), Tyr(Y), Glu(E), Gln(Q), Lys(K), Asp(D), Met(M), Ser(S), 및 Phe(F) 중에서 선택될 수 있다.
- [0036] 특정 양태에서, CH1 영역은, 68번 위치에서 Val(V)이 Lys(K), Arg(R) 또는 His(H)으로 치환된 아미노산 치환을 포함하는 변경된 인간 면역글로불린 CH1 영역이고, 여기서 C<sub>K</sub> 영역은, 29번 위치에서 Leu(L)가 Asp(D) 또는 Glu(E)에 의해 치환된 아미노산 치환을 포함하는 변경된 인간 면역글로불린 C<sub>K</sub> 영역이다. 특정의 다른 양태에서, CH1 영역은, 68번 위치에서 Val(V)이 Asp(D) 또는 Glu(E)로 변경된 아미노산 치환을 포함하는 변경된 인간 면역글로불린 CH1 영역이고, 여기서 C<sub>K</sub> 영역은, 29번 위치에서 Leu(L)이 Lys(K), Arg(R) 또는 His(H)로 변경된 아미노산 치환을 포함하는 변경된 인간 면역글로불린 C<sub>K</sub> 영역이다.
- [0037] 특정 양태에서, C<sub>L</sub> 영역은 야생형 인간 면역글로불린 C<sub>L</sub> 영역이다.
- [0038] 특정 양태에서, 제1의 CH1 영역 또는 제2의 CH1 영역은 존재하는 경우 야생형 인간 면역글로불린 CH1 영역, 예를 들면, 야생형 인간 IgG1 CH1 영역이다.
- [0039] 특정 양태에서, 제1의 CH1 영역 또는 제2의 CH1 영역은 존재하는 경우 변경된 인간 면역글로불린 CH1 영역, 예를 들면, 야생형 인간 면역글로불린 CL 영역과 이황화물 결합을 형성하는데 관여하는 야생형 인간 면역글로불린 CH1 영역의 시스테인이 결실되거나 치환된 변경된 인간 면역글로불린 CH1 영역이다.
- [0040] 특정 양태에서, C<sub>K</sub> 영역은, 변경된 인간 면역글로불린 C<sub>K</sub> 영역, 예를 들면, 야생형 인간 면역글로불린 CH1 영역과 이황화물 결합을 형성하는데 관여하는 야생형 인간 C<sub>K</sub> 영역의 시스테인 잔기가 결실되거나 치환된, 변경된 인간 면역글로불린 C<sub>K</sub> 영역이다.
- [0041] 특정 양태에서, C<sub>L</sub> 영역은 야생형 인간 면역글로불린 CH1 영역과 이황화물 결합을 형성하는데 관여하는 야생형 인간 C<sub>L</sub> 영역의 시스테인 잔기가 결실되거나 치환된, 변경된 인간 면역글로불린 C<sub>L</sub> 영역이다.
- [0042] 특정 양태에서, 제1의 CH1 영역 및 제2의 CH1 영역은 존재하는 경우 서열 번호 114, 844 또는 845를 포함하는 폴리펩타이드이다.
- [0043] 특정 양태에서, C<sub>K</sub> 영역은 존재하는 경우 서열 번호 141 내지 178, 202, 및 838 내지 843을 포함하는 펩타이드 중 어느 하나로부터 선택된다.
- [0044] 특정 양태에서, C<sub>L</sub> 영역은 존재할 경우 서열 번호 140을 포함하는 폴리펩타이드이다.
- [0045] 특정 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-I) 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부

위(FRP-II) 각각은 면역글로불린 CH2 도메인, 예를 들면, IgG1 CH2 도메인 또는 IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, 또는 IgD CH2 도메인을 포함한다.

- [0046] 특정 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-I) 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-II)는 각각 면역글로불린 CH3 도메인, 예를 들면, IgG1 CH3 도메인 또는 IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE 또는 IgM CH3 도메인을 포함한다.
- [0047] 특정 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-I) 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-II) 각각은 면역글로불린 CH2 도메인 및 면역글로불린 CH3 도메인을 포함하며, 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, 또는 IgD CH2 및 CH3 도메인이다.
- [0048] Fc 영역 부위가 면역글로불린 이종이량체화 도메인(예를 들면, CH1 도메인 또는 C $\kappa$  도메인)에 대해 바로 아미노 말단인 면역글로불린 CH3 도메인을 포함하는 일부 양태에서, 면역글로불린 CH3 도메인은 단일쇄 폴리펩타이드내에서 서열 번호 846, 847, 848, 또는 849를 포함하는 펩타이드를 통해 면역글로불린 CH3 도메인에 대해 바로 카복실 말단인 CH1 도메인에 연결되고; 면역글로불린 CH3 도메인은 다른 단일쇄 폴리펩타이드내에서 서열 번호 846, 850, 951, 또는 852를 포함하는 펩타이드를 통해 면역글로불린 CH3 도메인에 대해 바로 카복실 말단인 C $\kappa$  도메인에 연결된다.
- [0049] 특정 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-I) 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위(FRP-II)는 IgM 또는 IgE CH3 및 CH4 도메인을 포함한다.
- [0050] Fc 영역 부위가 면역글로불린 CH2 도메인을 포함하는 특정 양태에서, CH2 도메인은 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 CH2 도메인일 수 있다. 예시적인 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH2 도메인은 (a) 297번 위치에서 아미노산 치환 및 234 내지 238번 위치에서 적어도 하나의 추가의 치환 또는 결실; (b) 234 내지 238번 위치에서 하나 이상의 아미노산 돌연변이 및 253, 310, 318, 320, 322, 또는 331번 위치에서 적어도 하나의 치환; 또는 (c) 297번 위치의 아스파라긴에서 아미노산 치환, 234 내지 238번 위치에서 하나 이상의 치환 또는 결실, 및 253, 310, 318, 320, 322, 또는 331번 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 것들을 포함한다. 또 다른 예시적인 CH2 도메인은 L234, L235, G237, E318, K320 및 K322 위치에서 아미노산 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인이다.
- [0051] 특정 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인은 T366W를 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 CH3 도메인이고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인은 Y407A 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH3 도메인이다. 특정의 다른 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인은 T366Y 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 CH3 도메인이고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인은 Y407T 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH3 도메인이다. 특정의 다른 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인은 T366W 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 CH3 도메인이고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인은 T366S, L368A 및 Y407V 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH3 도메인이다. 특정의 다른 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인은 Y407A 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 CH3 도메인이고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인은 T366W 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH3 도메인이다. 특정의 다른 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인은 Y407T 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH3 도메인이고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인은 T366Y 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH3 도메인이다. 특정의 다른 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인은 T366S, L368A 및 Y407W 치환들을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 CH3 도메인이고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인은 T366W 치환을 포함하는 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH3 도메인이다.
- [0052] 특정 양태에서, 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드 둘다의 힌지(hinge)는 면역글로불린 힌지 영역, 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, 또는 IgE 힌지이다. 특정 양태에서, 면역글로불린 힌지는 야생형 면역글로불린 힌지이다. 특정의 다른 양태에서, 면역글로불린 힌지는 서열 번호 232, 234, 240, 664 내지 673, 675 및 676 중에서 선택된 변경된 면역글로불린 힌지이다.
- [0053] 특정 양태에서, 힌지 영역은 (a) Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단에 존재하거나, (b) 결합 도메인과 면역글로불린 이종이량체화 도메인 사이에 배치되어 있거나, (c) 면역글로불린 이종이량체화 도메인과 Fc 영역 부위 사이에 배치되어 있거나, (d) 제1의 또는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 아미노 말단에 존재하거나, (e) Fc 영역

부위와 결합 도메인의 사이에 배치되어 있거나, 또는 (f) 제1의 또는 제2의 폴리펩타이드의 카복실 말단에 존재한다.

- [0054] 특정 양태에서, 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드 힌지 중 적어도 하나는 C-유형 렉틴 힌지 영역, 예를 들면, NKg2A 또는 NKg2D 펩타이드, 또는 이의 유도체이다.
- [0055] 특정 양태에서, 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 힌지는 동일하다. 특정의 다른 양태에서, 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 힌지는 상이하다.
- [0056] 특정 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드는 TCR 복합체 또는 이의 성분에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함하고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드는 CD19, CD79b, HLA-DR 또는 CD20에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함한다.
- [0057] 특정 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드는 CD28에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함하고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드는 (a) CD79b, 하이퍼IL-6, 또는 CD86에 특이적으로 결합하거나 또는 (b) PDL 엑토도메인(ectodomain) 또는 모노IL-10을 포함하는 결합 도메인을 포함한다.
- [0058] 특정 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드는 c-Met에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함하고, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드는 RON에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함한다.
- [0059] 특정 양태에서, 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드는 서열 번호 2 및 4, 서열 번호 6 및 8, 서열 번호 10 및 12, 서열 번호 14 및 16, 서열 번호 18 및 20, 서열 번호 20 및 22, 서열 번호 20 및 24, 서열 번호 30 및 32, 서열 번호 29 및 31, 서열 번호 29 및 32, 서열 번호 30 및 72, 서열 번호 53 및 72, 서열 번호 54 및 72, 서열 번호 55 및 72, 서열 번호 70 및 72, 서열 번호 71 및 72, 서열 번호 63 및 56, 서열 번호 64 및 57, 서열 번호 65 및 60, 서열 번호 66 및 58, 서열 번호 67 및 59, 서열 번호 68 및 61, 서열 번호 69 및 62, 서열 번호 54 및 811, 서열 번호 54 및 812, 서열 번호 54 및 813, 서열 번호 814 및 818, 서열 번호 815 및 818, 서열 번호 816 및 818, 서열 번호 817 및 818, 서열 번호 814 및 820, 서열 번호 814 및 821, 서열 번호 54 및 819, 서열 번호 814 및 826, 서열 번호 814 및 822, 서열 번호 814 및 823, 서열 번호 814 및 824, 서열 번호 859 및 862, 서열 번호 860 및 863, 서열 번호 861 및 864, 서열 번호 874 및 825, 서열 번호 875 및 879, 서열 번호 876 및 880, 서열 번호 877 및 881, 또는 서열 번호 878 및 882를 포함한다.
- [0060] 다른 국면에서, 본 기재내용은 본원에 제공된 폴리펩타이드 이종이량체 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0061] 다른 국면에서, 본 기재내용은 제1의 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 제1의 폴리뉴클레오타이드 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 제2의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는, 본원에 제공된 폴리펩타이드 이종이량체를 발현할 수 있는 발현 벡터를 제공한다.
- [0062] 또 다른 국면에서, 본 기재내용은 상기 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.
- [0063] 또 다른 국면에서, 본 기재내용은 본원에 제공된 폴리펩타이드 이종이량체의 제1 및 제2의 폴리펩타이드 각각을 발현할 수 있는 제1 및 제2 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.
- [0064] 또 다른 국면에서, 본 기재내용은 (a) 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드를 발현하기에 적합한 조건하에서 본원에 제공된 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 (b) 배양물로부터 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드로부터 형성된 이종이량체를 임의로 분리하거나 정제하는 단계를 포함하여, 폴리펩타이드 이종이량체를 제조하는 방법을 제공한다.

**발명의 효과**

- [0065] 또 다른 국면에서, 본 기재내용은 TCR  $\alpha$ , TCR  $\beta$ , CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , CD3  $\epsilon$ , 또는 이의 조합물에 특이적으로 결합하는 결합 도메인, 및 상이한 표적, 예를 들면, 중앙-특이적인 항원 또는 T 세포 활성화가 요구되는 부위 또는 세포에서 선택한 다른 항원에 특이적으로 결합하는 제2의 결합 도메인을 포함하는 유효량의 폴리펩타이드 이종이량체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하여, T 세포 활성화를 지시하는 방법을 제공한다.
- [0066] 또 다른 국면에서, 본 기재내용은 TCR  $\alpha$ , TCR  $\beta$ , CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , CD3  $\epsilon$ , c-Met, RON, 또는 이의 조합물에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함하는 유효량의 폴리펩타이드 이종이량체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하여, 성장, 전이, 또는 악성 암의 전이성 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 상기 방법은 화학치료제 또는 이온화 방사선(ionizing radiation)을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 추가로 포



함한다.

- [0067] 또 다른 국면에서, 본 기재내용은 TCR  $\alpha$ , TCR  $\beta$ , CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , CD3  $\epsilon$ , 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함하는 유효량의 폴리펩타이드 이중이량체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하여, 자가면역 또는 염증 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0068] 또 다른 국면에서, 본 기재내용은 TCR  $\alpha$ , TCR  $\beta$ , CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , 또는 CD3  $\epsilon$ 에 특이적으로 결합하는 결합 도메인, 및 CD19, CD20, CD79b 또는 HLA-DR에 특이적으로 결합하는 제2의 결합 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 이중이량체의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하여, B-세포 관련 질환 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0069] 특정 양태에서, 본원에 제공된 폴리펩타이드 이중이량체를 사용하는 방법은 제2의 활성제, 예를 들면, 제2의 폴리펩타이드 이중이량체, 모노클로날 항체, 또는 면역글로불린-기원한 융합 단백질을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 추가로 포함할 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

- [0070] 도 1은 2가의 항-CD28 폴리펩타이드 이중이량체 X0172(좌측) 및 X0172의 SDS-PAGE 분석(우측)의 개략도이다. "NR"은 "비-환원됨"을 나타내고 "Red"는 "환원됨"을 나타낸다.
- 도 2는, 1가(X0124) 및 2가(X0172)의 항-CD28 폴리펩타이드 이중이량체 둘다가 항-CD28 scFv(2E12 scFv)와 비교하여 정제된 인간 T 세포를 자극하는데 있어서 PMA의 차선 농도로 상승작용하지만 2가의 항-CD28 SMIP 단백질(2E12 SMIP)보다 미만으로 상승작용함을 나타낸다.
- 도 3은 2가의 폴리펩타이드 이중이량체 X0172가 2E12 scFv 및 1가의 폴리펩타이드 이중이량체 X0124보다 CD4<sup>+</sup> T 세포에 더 잘 결합함을 나타낸다.
- 도 4는 비-환원된(NR) 및 환원된(Red) 조건하에서 폴리펩타이드 이중이량체 X0251, X0252 및 X0253의 양이온 교환 크로마토그래피(좌측) 및 동일한 폴리펩타이드 이중이량체의 SDS-PAGE 전기영동 분석을 나타낸다.
- 도 5는 이중이량체가 우세한 중임을 입증하는, 폴리펩타이드 이중이량체 X0252의 질량 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 6은 비-환원(NR) 및 환원(Red) 조건하에서 폴리펩타이드 이중이량체 X0283 및 X0284의 SDS-PAGE 전기영동 분석 및 폴리펩타이드 이중이량체 X0283의 양이온 교환 크로마토그래피 분석을 나타낸다.
- 도 7은 BIACORE<sup>®</sup> 분석에 의해 시험된 것으로서 폴리펩타이드 이중이량체 X0283에 의한 CD86에 대한 직접 결합과, 시간에 대해 플롯팅된 반응 단위(Ru)(좌측) 및 X0283의 개략도를 나타낸다.
- 도 8a 및 8b는 MDA-MB-453 세포(A) 및 분리된 T 세포(B)에 대한 이특이적인 항-RON 및 항-CD3 작제물(폴리펩타이드 이중이량체 S0268 및 스크르피온(Scorpion) 단백질 S0266)의 결합을 나타낸다.
- 도 9a 및 9b는 항-CD19 및 항-CD3 결합 도메인(TSC020)을 갖거나 항-CD20 및 항-CD3 결합 도메인(TSC021)을 갖는 이특이적인 이중이량체에 의한 (A) Rec1(CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>) 세포 또는 (B) 저켓(Jurkat)(CD3<sup>+</sup>) 세포에 대한 결합의 특이성을 나타낸다.
- 도 10a 내지 10d는 (a 및 b) 다우디(Daudi)(CD19<sup>+</sup>) 세포 또는 (c 및 d) MDA-MB-453(CD19<sup>-</sup>) 세포를 사용한 이특이적인 폴리펩타이드 이중이량체 TSC054, TSC078, TSC079, 및 bsc19x3(TSC036)에 대한 반응시 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T-세포의 증식을 나타낸다.
- 도 11a 및 11b는 (a) 다우디(RON<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup>) 세포 또는 (b) BxPC-3(RON<sup>+</sup>, CD19<sup>-</sup>) 세포를 사용한 크롬 (<sup>51</sup>Cr) 방출 검정에 있어서 이특이적인 폴리펩타이드 이중이량체 TSC054, TSC078, TSC079, 및 S0268에 의해 유도된 T-세포 지시된 세포독성을 나타낸다.
- 도 12는 0.1 pM 내지 10000 pM의 농도에서 이특이적인 폴리펩타이드 이중이량체 TSC 165, TSC 166, TSC 167, TSC168 및 TSC100을 사용하여 CD19<sup>+</sup> 세포주(다우디)에 의해 유도된 표적-의존성 T-세포 증식을 나타낸다.
- 도 13은 0.001 pM 내지 1000 pM의 농도에서 이특이적인 폴리펩타이드 이중이량체 TSC127 및 TS 165와 bsc19x3

BiTE를 사용한 CD19<sup>+</sup> 세포주(다우디)에 의해 유도된 표적-의존성 T-세포 증식을 나타낸다.

도 14는 이특이적인 폴리펩타이드 이중이량체 TSC100, TSC165, TC166, TSC167, 및 TSC168을 사용하여 CD19<sup>+</sup> 세포주(다우디)에서 표적-의존성 재지시된 T-세포 세포독성을 나타낸다.

상세한 설명

본 기재내용은 면역글로불린 CH1 영역 및 면역글로불린 경쇄 고정 영역(CL)의 천연적인 이중이량체화를 통한 2개의 단일쇄 폴리펩타이드 사이에 형성된 폴리펩타이드 이중이량체를 제공한다. 폴리펩타이드 이중이량체는 하나 이상의 표적(예를 들면, 항원, 수용체 또는 리간드)에 특이적으로 결합하는 2개 이상의 결합 도메인을 갖는다. 또한, 이중이량체의 2개의 쇠는 각각 Fc 영역 부위(예를 들면, 면역글로불린 CH2 및/또는 CH3 도메인)을 추가로 포함한다. 본 기재내용은 또한 폴리펩타이드 이중이량체를 제조하기 위한 핵산, 벡터, 숙주 세포 및 방법을 제공한다.

본원에 기술된 이중이량체화 기술은 다음 장점들 중의 하나 이상을 갖는다: (1) 이량체는 면역글로불린 CH1 영역 및 면역글로불린 CL 영역의 천연의 이중이량체화를 통해 형성되므로 폴리펩타이드 이중이량체의 최소의 면역원성에 대한 가능성; (2) 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체의 효율적인 생산 및 정제가 실시예에서 나타낸 바와 같이, 2개의 상이한 단일쇄 폴리펩타이드를 공-발현시킴에 의해 가능한 것; (3) 돌연변이유발에 의해 상향 또는 하향 조절될 수 있는, Fc 효과기 기능(예를 들면, CDC, ADCC, ADCP)을 중재하는 능력, 및 본 기재내용에 따른 폴리펩타이드 이중이량체의 각각의 쇠가 Fc 영역 부위(예를 들면, 면역글로불린 CH2 및 CH3 도메인)를 가지므로 보다 긴 혈청 반감기; 및 (4) 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체가 고형 약성암 내로와 같이 보다 우수한 조직 침투를 허용할 수 있는, 항체 분자보다 전형적으로 더 작은 크기를 갖는 것.

본원에서 제공된 폴리펩타이드 이중이량체는 표적 세포에 대해 치료제 또는 면역 효과기 세포를 지시하는데 유용하다. 예를 들면, 특정 양태에서, 폴리펩타이드 이중이량체는 TCR 복합체 또는 이의 성분(예를 들면, TCR α, TCR β, CD3 γ, CD3 δ, CD3 ε)에 특이적으로 결합하는 결합 도메인 및 제2의 상이한 표적, 예를 들면, 종양학 표적(예를 들면, c-Met, RON, CEACAM-6, 및 PSMA) 또는 B-세포 표적(예를 들면, CD19, CD79b, HLA-DR 및 CD20)에 특이적으로 결합하는 다른 결합 도메인을 포함할 수 있다. 제2의 상이한 표적에 대해 특이적인 결합 도메인은 TCR 복합체 또는 이의 성분, 예를 들면, CD3에 대한 결합 도메인의 친화성보다 이의 표적에 대해 더 높은 친화성을 가질 수 있다. 이러한 폴리펩타이드 이중이량체는 바람직하게는 종양학 표적 또는 B-세포 표적에 처음에 결합할 것이며 후속적으로 종양학 표적 또는 B-세포 표적을 발현하는 종양 또는 암 세포에 T 세포를 보충하므로 악성 암(B-세포 암 포함)의 성장, 전이 또는 전이성 성장을 억제하는데 유용하다. 본원에 제공된 폴리펩타이드 이중이량체의 추가의 용도는 지시된 T 세포 활성화 및 자가면역 또는 염증 상태의 치료를 포함한다.

본원에 사용된 단락 주제는 단지 구조화 목적을 위한 것이며 기술된 주요 내용을 제한하는 것으로 고려되어서는 안된다. 특히, 특허출원, 문헌, 교재, 및 논문을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 본원에 인용된 모든 서류, 또는 서류들의 일부는 특정 목적을 위해 이의 전체를 참조로 표현하여 본원에 포함한다. 포함된 서류들 또는 서류들의 일부 중 하나 이상이 본원에서 이러한 용어의 정의에 모순되는 용어를 정의하는 경우에도, 본원에 나타난 정의가 조절한다.

본 설명에서, 임의의 농도 범위, 퍼센트 범위, 비율 범위 또는 정수 범위는 달리 나타내지 않는 한, 인용된 범위 내에서 임의의 정수의 값 및, 경우에 따라, 이의 분수(예를 들면, 정수의 1/10 및 1/100)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 것으로서, "약"은 달리 나타내지 않는 한, 나타낸 범위, 값, 순서, 또는 구조의 ± 20%를 의미한다. 본원에 사용된 것으로서 용어 단수 하나("a" 및 "an")는 이의 내용에 의해 달리 나타내거나 인용하지 않은 한 열거한 성분들 중의 "하나 이상"을 말한다. 대안(예를 들면, "또는")의 사용은 대안들 중의 하나, 둘다, 또는 이의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 것으로서, 용어 "포함하다" 및 "함유하다"는 동의어로 사용된다. 또한, 본원에 기술된 구조 및 치환체(예를 들면, 도메인, 영역, 힌지 및 링커)의 각종 조합으로부터 기원한 개개의 단일쇄 폴리펩타이드 또는 이중이량체는, 각각의 단일쇄 폴리펩타이드 또는 이중이량체가 개별적으로 설정되어 있는 경우와 동일한 정도로 본원에 의해 기재되어 있다. 따라서, 개개의 단일쇄 폴리펩타이드 또는 이중이량체를 형성하기 위한 특별한 성분들의 선택은 본 기재내용의 영역내에 있다.

본원에 사용된 바와 같은, 단백질은, 단백질의 다른 부위(예를 들면, 아미노- 또는 카복시-말단에서 또는 2개의 도메인 사이에서의 아미노산)가 함께 단백질의 길이의 최대 20%(예를 들면, 15%, 10%, 8%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1%)에 기여하고 각종 도메인의 활성(예를 들면, 결합 도메인의 표적 결합 친화성, Fc 영역 부위의 활성,

및 이중이량체화를 촉진하는 면역글로불린 이중이량체화 도메인의 능력)에 실질적으로 영향을 미치지 않는(즉, 50% 이상, 예를 들면, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 또는 5% 이상까지 활성을 감소시키지 않는) 경우, 수개의 도메인(예를 들면, 표적, 힌지, 면역글로불린 이중이량체 도메인, 및 Fc 영역 부위에 특이적으로 결합하는 결합 도메인)으로 "필수적으로 이루어져 있다". 특정 양태에서, 단백질(예를 들어, 단일쇄 폴리펩타이드)은 단백질의 아미노- 및/또는 카복시-말단에서 및/또는 2개의 상이한 도메인 사이(예를 들면, 결합 도메인과 면역글로불린 이중이량체화 도메인의 사이, 면역글로불린 이중이량체화 도메인과 힌지의 사이, 및/또는 힌지와 Fc 영역 부위의 사이)에서 연결 아미노산을 포함할 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은, "폴리펩타이드 이중이량체" 또는 "이중이량체"는 2개의 상이한 단일쇄 폴리펩타이드로부터 형성된 이량체를 말한다. 상기 용어는 4개의 단일쇄 폴리펩타이드(즉, 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄)로부터 형성된 항체를 포함하지 않는다. "이량체"는 공유결합(예를 들면, 이황화물 결합) 및 다른 상호작용(예를 들면, 정전기적 상호작용, 염 브릿지(salt bridge), 수소 결합, 및 소수성 상호작용)를 포함하는 분자간 힘의 하나 이상의 형태를 통해 서로 연합된 2개의 소단위로 이루어진 생물학적 실체를 말하며, 적절한 조건(예를 들면, 생리학적 조건하에서, 재조합체 단백질을 발현시키고/시키거나, 정제하고/하거나 저장하는데 적합한 수용액 속에서, 또는 비-변성 및/또는 비-환원 전기영동을 위한 조건)하에서 안정하다.

"단일쇄 폴리펩타이드"는 공유결합된 아미노산의 단일의, 직쇄 및 연속 정렬이다. 이는 비-선형 양식, 예를 들면, 쇠간 이황화물 결합(예를 들면, 경쇄가 이황화물 결합을 통해 중쇄와 연결되는 반 면역글로불린 분자)을 통해 함께 연결된 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하지 않는다. 특정 양태에서, 단일쇄 폴리펩타이드는 하나 이상의 쇠간 이황화물 결합을 가지거나 형성할 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은, "면역글로불린 이중이량체화 도메인"은 다른 단일쇄 폴리펩타이드의 상이한 면역글로불린 도메인과 우선적으로 상호작용하거나 연합하는 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 도메인을 말하며, 여기서 상이한 이중이량체화 도메인의 상호작용은 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 이중이량체화(즉, 2개의 상이한 단일쇄 폴리펩타이드 사이에 이량체의 형성, 이는 또한 "이중이량체"로 언급된다)에 실질적으로 기여하거나 또는 이를 효율적으로 촉진한다. 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 이중이량체화 도메인(HD-I) 및/또는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 이중이량체화 도메인(HD-II)의 부재하에서 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드 사이의 이량체화에 있어서 통계적으로 유의적인 감소가 존재하는 경우, 이중이량체화 도메인 사이의 상호작용(들)은 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 이량체화에 "실질적으로 기여하거나 효과적으로 촉진한다". 특정 양태에서, 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드가 공-발현된 경우, 적어도 60%, 적어도 약 60% 내지 약 70%, 적어도 약 70% 내지 약 80%, 적어도 약 80% 내지 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%, 및 적어도 약 90% 내지 약 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드는 서로 이중이량체를 형성한다. 본 기재내용의 대표적인 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 본원에 제공된 것으로서, 면역글로불린 CH1 영역, 면역글로불린 CL 영역(예를 들면, C<sub>K</sub> 또는 C<sub>L</sub> 동형), 또는 이의 유도체, 예를 들면, 야생형 면역글로불린 CH1 및 CL 영역 및 변경된(또는 돌연변이된) 면역글로불린 CH1 및 CL 영역을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은, "결합 도메인" 또는 "결합 영역"은 표적(예를 들면, CD3, TCR, CD28, c-Met, RON)을 특이적으로 인식하여 이에 결합하는 능력을 지닌 단백질, 폴리펩타이드, 올리고펩타이드, 또는 펩타이드를 말한다. 결합 도메인은 생물학적 분자 또는 목적한 다른 표적에 대한 임의의 천연적으로 존재하는, 합성의, 반-합성의, 또는 재조합적으로 생산된 결합 파트너를 포함한다. 예시적인 결합 도메인은 단일쇄 항체 가변 영역(예를 들면, 도메인 항체, sFv, scFv, Fab), 수용체 엑토도메인(예를 들면, c-Met, RON), 또는 리간드(예를 들면, 사이토카인, 케모카인)를 포함한다. 웨스턴 블롯(Western blot), ELISA 및 비아코어(Biacore) 분석을 포함하는, 특수 표적에 특이적으로 결합하는 본 기재내용의 결합 도메인을 확인하기 위한 각종 검정이 공지되어 있다.

결합 도메인 및 이의 융합 단백질은, 표적에 대해  $10^5 M^{-1}$  이상인  $K_a$ (즉, 1/M의 단위를 갖는 특수 결합 상호작용의 평형 결합 상수) 또는 친화성으로 표적과 결합하지만, 시험 시료내 존재하는 다른 성분들과는 유의적으로 결합하지 않는 경우 표적에 "특이적으로 결합한다". 결합 도메인(또는 이의 융합 단백질)은 "고 친화성" 결합 도메인(또는 이의 융합 단백질) 및 "저 친화성" 결합 도메인(또는 이의 융합 단백질)로 분류될 수 있다. "고 친화성" 결합 도메인은,  $K_a$ 가 적어도  $10^7 M^{-1}$ , 적어도  $10^8 M^{-1}$ , 적어도  $10^9 M^{-1}$ , 적어도  $10^{10} M^{-1}$ , 적어도  $10^{11} M^{-1}$ , 적어도  $10^{12} M^{-1}$ , 또는 적어도  $10^{13} M^{-1}$ 인 결합 도메인을 말한다. "저 친화성" 결합 도메인은,  $K_a$ 가  $10^7 M^{-1}$  이하,  $10^6$

$M^{-1}$  이하,  $10^5 M^{-1}$  이하인 결합 도메인을 말한다. 대안적으로, 친화성은 M 단위의 특수 결합 상호작용의 평형 해리 상수(IQ)(예를 들면,  $10^{-5} M$  내지  $10^{-13} M$ )로 정의할 수 있다. 본 기재내용에 따른 결합 도메인 폴리펩타이드 및 단일쇄 폴리펩타이드의 친화성은 통상의 기술(참조: 예를 들면, Scatchard et al.(1949) Ann. N.Y. Acad. Sci. 51 :660; 및 미국 특허 제5,283,173호, 제5,468,614호, 또는 등가물)을 사용하여 용이하게 측정할 수 있다.

"T 세포 수용체"(TCR)는 CD3와 함께, 일반적으로 주요 조직적합성 복합체(MHC) 분자에 결합된 항원을 인식하는데 관여하는 T 세포의 표면에서 발견된 분자이다. 이는 대부분의 T 세포에서 고 가변성  $\alpha$  및  $\beta$  쇠의 이황화물-연결된 이중이량체로 이루어진다. 다른 T 세포에서, 가변성  $\gamma$  및  $\delta$  쇠로 제조된 대안의 수용체가 발견된다. TCR의 각각의 쇠는 면역글로불린 상과의 구성원이며 하나의 N-말단 면역글로불린 가변 도메인, 하나의 면역글로불린 고정 도메인, 막관통 영역, 및 C-말단 끝에 짧은 세포질성 꼬리를 소유한다[참조: Abbas 및 Lichtman, Cellular and Molecular Immunology(5th Ed.), Editor: Saunders, Philadelphia, 2003; Janeway et al., Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 4th Ed., Current Biology Publications, p148, 149, and 172, 1999]. 본 기재내용에 사용된 것으로서 TCR은 인간, 마우스, 랫트 또는 다른 포유동물을 포함하는 각종의 동물 종으로부터 기원할 수 있다.

"CD3"은 본 분야에서 6개 쇠의 다중-단백질 복합체로 공지되어 있다(참조: Abbas and Lichtman, 2003; Janeway et al., p. 172 및 178, 1999). 포유동물에서, 복합체는 CD3  $\gamma$  쇠, CD3  $\delta$  쇠, 2개의 CD3  $\epsilon$  쇠, 및 CD3  $\zeta$  쇠의 동종 이합체를 포함한다. CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , 및 CD3  $\epsilon$  쇠는 단일의 면역글로불린 도메인을 포함하는 면역글로불린 상과(superfamily)의 고도로 관련된 세포 표면 단백질이다. CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , 및 CD3  $\epsilon$  쇠의 막관통 영역은 음으로 하전되며, 이는, 이들 쇠가 양으로 하전된 T 세포 수용체 쇠와 연합하도록 하는 특성이다. CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , 및 CD3  $\epsilon$  쇠의 세포간 테일 각각은 면역수용체 타이로신-계 활성화 모티프 또는 ITAM으로 공지된 단일의 보존된 모티프를 함유하는 반면, 각각의 CD3  $\zeta$  쇠는 3개를 갖는다. ITAM은 TCR 복합체의 시그널링 능력에 중요한 것으로 여겨진다. 본 기재내용에 사용된 것으로서 CD3은 인간, 마우스, 랫트, 또는 다른 포유동물을 포함하는 각종 동물 종으로부터 기원할 수 있다.

본원에 사용된 것으로서, "TCR 복합체"는 CD3과 TCR의 연합에 의해 형성된 복합체를 말한다. 예를 들면, TCR 복합체는 CD3  $\gamma$  쇠, CD3  $\delta$  쇠, 2개의 CD3  $\epsilon$  쇠, CD3  $\zeta$  쇠, TCR  $\alpha$  쇠, 및 TCR  $\beta$  쇠의 동종이량체로 구성될 수 있다. 대안적으로, TCR 복합체는 CD3  $\gamma$  쇠, CD3  $\delta$  쇠, 2개의 CD3  $\epsilon$  쇠, CD3  $\zeta$  쇠, TCR  $\gamma$  쇠, 및 TCR  $\delta$  쇠의 동종이량체로 구성될 수 있다.

본원에 사용된 것으로서, "TCR 복합체의 성분"은 TCR 쇠(즉, TCR  $\alpha$ , TCR  $\beta$ , TCR  $\gamma$  또는 TCR  $\delta$ ), CD3 쇠(즉, CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , CD3  $\epsilon$  또는 CD3  $\zeta$ , 또는 2개 이상의 TCR 쇠 또는 CD3 쇠에 의해 형성된 복합체(예를 들면, TCR  $\alpha$  및 TCR  $\beta$ 의 복합체, TCR  $\gamma$  및 TCR  $\delta$ 의 복합체, CD3  $\epsilon$  및 CD3  $\delta$ 의 복합체, CD3  $\gamma$  및 CD3  $\epsilon$ 의 복합체, 또는 TCR  $\alpha$ , TCR  $\beta$ , CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , 및 2개의 CD3  $\epsilon$  쇠의 소-TCR 복합체)를 말한다.

항체 기술 분야의 숙련가에 의해 이해된 용어들은 본원에서 상이하게 표현하여 정의하지 않는 한, 본 분야에서 획득한 의미를 각각 제공한다. 항체는 가변 영역, 힌지 영역, 및 고정 도메인을 갖는 것으로 알려져 있다. 면역글로불린 구조 및 기능은 예를 들면, 문헌[참조: Harlow et al., Eds., Antibodies: A Laboratory Manual, Chapter 14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, 1988)]을 참조한다.

예를 들면, 용어 "VL" 및 "VH"는 항체 경쇄 및 중쇄 각각으로부터의 가변 결합 영역을 말한다. 가변 결합 영역은 "상보성 결정 영역"(CDR) 및 "골격 영역"(FR)으로 공지된, 별개의, 잘 정의된 소-영역으로 구성된다. 용어 "CL"은 "면역글로불린 경쇄 고정 영역" 또는 "경쇄 고정 영역", 즉 항체 경 중쇄로부터의 고정 영역을 말한다. 용어 "CH"는 "면역글로불린 중쇄 고정 영역" 또는 "중쇄 고정 영역"을 말하며, 이는 항체 동형에 따라 CH1, CH2, 및 CH3(IgA, IgD, IgG), 또는 CH1, CH2, CH3, 및 CH4 도메인(IgE, IgM)으로 추가로 나누어질 수 있다. "Fab"(단편 항원 결합)은 항원에 결합하는 항체의 일부이며 쇠간 이황화물 결합을 통해 경쇄에 연결된 중쇄의 CH1 및 가변 영역을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은, "Fc 영역 고정 도메인 부위" 또는 "Fc 영역 부위"는 항체로부터의 Fc 단편("단편 고정화가능한" 영역 또는 Fc 영역)을 말하며, 이는 하나 이상의 고정 도메인, 예를 들면, CH2, CH3, CH4, 또는 이의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 기본적으로, Fc 영역은 면역글로불린의 효과기 기능, 예를 들면, ADCC(항체-의존성 세포-매개된 세포독성), ADCP(항체-의존성 세포 포식작용), CDC(상보체-의존성 세포독성) 및 상보체 고정, Fc 수용체(예를 들면, CD16, CD32, FcRn)에 대한 결합, Fc 영역을 결여한 폴리펩타이드와 비교하여 생체내



보다 큰 반감기, 단백질 A 결합, 및 아마도 심지어 태반 전달[참조: Capon et al., Nature, 337:525(1989)]에 관여한다.

또한, 항체는 Fab 영역과 Fc 영역 사이에 전형적으로 위치하는 힌지 서열을 갖는다(그러나 힌지의 보다 낮은 단면은 Fc 영역의 아미노-말단 부위를 포함할 수 있다). 기본적으로, 면역글로불린 힌지는 고정가능한 스페이서(spacer)로 작용하여 Fab 부위가 공간에서 자유로이 이동하도록 한다. 고정 영역과는 대조적으로, 힌지는 구조적으로 다양하며, 면역글로불린 부류 사이에서 및 심지어 소부류중에서 서열 및 길이 둘다에 있어 변한다. 예를 들면, 인간 IgG1 힌지 영역은 자유로이 굴곡가능하며, 이는, Fab 단편이 이들의 대칭 축에 대해 회전하고 2개의 중쇄간 이황화물 브릿지중 첫번째에서 중심에 위치한 공간내에서 이동하도록 한다. 비교시, 인간 IgG2 힌지는 비교적 짧으며 4개의 중쇄간 이황화물 브릿지에 의해 안정화된 엄격한 폴리-프롤린 이중 나선을 함유하며, 이는 굴곡능을 제한한다. 인간 IgG3 힌지는 다른 소부류와는 이의 독특하게 연장된 힌지 영역(IgG1 힌지와 같이 약 4배 긴)에 의해 다른 소부류와는 상이하며, 62개의 아미노산(21개 프롤린 및 11개의 시스테인 포함)을 함유하며 비굴곡성 폴리-프롤린 이중 나선을 형성하고 보다 큰 굴곡능을 제공하는데, 이는 Fab 단편이 Fc 단편과는 비교적 멀리 떨어져 있기 때문이다. 인간 IgG4 힌지는 IgG1보다 더 짧지만 IgG2와 동일한 길이를 가지고, 이의 굴곡능은 IgG1과 IgG2 사이의 중간이다.

결정학적 연구에 따르면, IgG 힌지 도메인은 기능적으로 및 구조적으로 3개 영역: 상부, 코어 또는 중간, 및 하부 힌지 영역으로 세분될 수 있다[참조: Shin et al., Immunological Reviews 130:87(1992)]. 예시적인 상부 힌지 영역은 IgG1에서 발견된 EPKSCDKTHT(서열 번호 227), IgG2에서 발견된 ERKCCVE(서열 번호 211), IgG3에서 발견된 ELKTPLGDTT HT(서열 번호 245) 또는 EPKSCDTPPP(서열 번호 246), 및 IgG4에서 발견된 ESKYGPP(서열 번호 247)를 포함한다. 예시적인 중간 또는 코어 힌지 영역은 IgG1 및 IgG2에서 발견된 CPPCP(서열 번호 228), IgG3에서 발견된 CPRCP(서열 번호 248), 및 IgG4에서 발견된 CPSCP(서열 번호 249)를 포함한다. IgG1, IgG2, 및 IgG4 항체 각각이 단일의 상부 및 중간 힌지를 갖는 것으로 여겨지지만, IgG3은 4개의 직렬구조(in tandem)를 가지는데 - 1개는 ELKTPLGDTHTCPRCP(서열 번호 250)이고 3개는 EPKSCDTPPP CPRCP(서열 번호 251)이다.

IgA 및 IgD 항체는 IgG-유사 코어 영역을 결여한 것으로 여겨지며, IgD는 직렬 구조의 2개의 상부 힌지 영역(참조: 서열 번호 222 및 252)을 갖는 것으로 여겨진다. IgA1 및 IgA2 항체에서 발견된 예시적인 야생형 상부 힌지 영역은 서열 번호 215 및 216으로 설정되어 있다.

대조적으로, IgE 및 IgM 항체는 전형적인 힌지 영역을 결여하고 있으며 대신 힌지-유사 특성을 갖는 CH2 도메인을 갖는다. IgE 및 IgM의 예시적인 야생형 CH2 상부 힌지-유사 서열은 서열 번호 253(VCSRDFTPPTVKILQSSSDGGGHPPTIQLLCLVSGYTPGTINITWLEDG QVMDVDLSTASTTQEGELASTQSELTLSQKHWLSDRTYTCQVTYQGHTFEDSTKKA) 및 서열 번호 254(VIAELPPKVSFVPPRDGFFGNPRKSLIC QATGFSRQIQVSWLREGKQVSGVTTDQVQAEAKESGPTTYKVTSILTI KESDWLQSMFTCRVDHRGLTFQQNASSMCVP) 각각으로 설정된다.

본원에 사용된 바와 같은, "힌지 영역" 또는 "힌지"는 (a) 면역글로불린 힌지 영역(예를 들면, 상부 및 코어 영역으로 구성됨) 또는 이의 기능성 변이체, 예를 들면, 야생형 및 변경된 면역글로불린 힌지, (b) 렉틴 도메인간 영역 또는 이의 기능성 변이체, (c) 분화(CD) 분자 스택(스택) 영역 또는 이의 기능성 변이체의 무리, 또는 (d) 면역글로불린 V-유사 또는 면역글로불린 C-유사 도메인을 연결하는 세포 표면 수용체(도메인간 영역)의 부위를 말한다.

본원에 사용된 바와 같은, "야생형 면역글로불린 힌지 영역"은 항체의 중쇄에서 발견되는 CH1과 CH2 도메인(IgG, IgA, 및 IgD의 경우)의 사이에 삽입되어 연결하거나 CH1 도메인과 CH3 도메인(IgE 및 IgM의 경우)의 사이에 삽입되어 연결하는 천연적으로 존재하는 상부 및 중간 힌지 아미노산 서열을 말한다. 특정 양태에서, 야생형 면역글로불린 힌지 영역 서열은 인간이고, 인간 IgG 힌지 영역을 포함할 수 있다. 예시적인 인간 야생형 면역글로불린 힌지 영역은 서열 번호 215(IgA1 힌지), 216(IgA2 힌지), 217(IgD 힌지), 667(IgG1 힌지), 219(IgG2 힌지), 220(IgG3 힌지) 및 221(IgG4 힌지)에 설정되어 있다.

"변경된 야생형 면역글로불린 힌지 영역" 또는 "변경된 면역글로불린 힌지 영역"은, 아미노산 변화율이 30% 이하(예를 들면, 25%, 20%, 15%, 10%, 또는 5% 이하의 아미노산 치환 또는 결실)인 야생형 면역글로불린 힌지 영역, 또는 (b) 길이가 약 5개 아미노산(예를 들면, 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 아미노산) 내지 약 120개 아미노산(예를 들면, 길이가 약 10 내지 약 40개 아미노산 또는 약 15 내지 약 30개 아미노산 또는 약 15 내지 약 20개 아미노산 또는 약 20 내지 약 25개 아미노산)이고, 아미노산 변화율이 약 30%(예를 들면, 약 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 이하의 아미노산 치환 또는 결

실 또는 이의 조합)이며, 서열 번호 228, 248, 또는 249에 설정된 것으로서 IgG 코어 힌지 영역을 갖는 야생형 면역글로불린 힌지 영역의 일부를 말한다.

"펩타이드 링커"는 중쇄 가변 영역을 경쇄 가변 영역에 연결하는 아미노산 서열을 말하며 2개의 소-결합 도메인의 상호작용과 혼화성인 공간 기능을 제공함으로써 생성되는 폴리펩타이드가 동일한 경쇄 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체와 동일한 표적 분자에 대해 특이적인 결합 친화성을 유지하도록 한다. 특정 양태에서, 링커는 5 내지 내지 약 35개의 아미노산, 예를 들면, 약 15 내지 약 25개의 아미노산을 포함한다.

"접합(junction) 아미노산" 또는 "접합 아미노산 잔기"는 2개의 인접한 영역들 또는 단일쇄 폴리펩타이드 사이에, 예를 들면, 힌지와 인접한 Fc 영역 부위 사이에 또는 힌지와 인접한 결합 도메인 사이에 또는 2개의 면역글로불린 가변 도메인과 인접한 면역글로불린 가변 도메인을 연결하는 펩타이드 링커 사이에 하나 이상(예를 들면, 약 2 내지 10개)의 아미노산 잔기를 말한다. 접합 아미노산은 단일쇄 폴리펩타이드의 구조 설계로부터 생성될 수 있다(예를 들면, 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자의 작제 동안 제한 효소 부위의 사용으로부터 생성되는 아미노산 잔기).

"CH3와 CH1 또는 CL 사이의 링커"는 CH3 도메인(예를 들면, 야생형 CH3 또는 돌연변이된 CH3)의 C-말단과 CH1 도메인 또는 CL 도메인(예를 들면, C $\kappa$ )의 N-말단 사이의 하나 이상(예를 들면, 약 2 내지 12개) 아미노산 잔기를 말한다.

"야생형 면역글로불린 영역" 또는 "야생형 면역글로불린 도메인"은 각종 면역글로불린 부류 또는 소부류(예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, 및 IgM 포함)로부터 및 다양한 종(예를 들면, 인간, 양, 마우스, 랫트, 및 다른 포유동물 포함)으로부터의 천연적으로 존재하는 면역글로불린 영역 또는 도메인(예를 들면, 천연적으로 존재하는 VL, VH, 힌지, CL, CH1, CH2, CH3, 또는 CH4)을 말한다. 예시적인 야생형 인간 CH1 영역은 서열 번호 114, 186 내지 192 및 194에 설정되어 있고, 야생형 인간 C $\kappa$  영역은 서열 번호 112에 설정되어 있으며, 야생형 인간 C $\lambda$  영역은 서열 번호 113 및 224 내지 226에 설정되어 있고, 야생형 인간 CH2 도메인은 서열 번호 115, 195 내지 201 및 203에 설정되어 있으며, 야생형 인간 CH3 도메인은 서열 번호 116, 204 내지 210 및 212에 설정되어 있고, 야생형 인간 CH4 도메인은 서열 번호 213 및 214에 설정되어 있다.

"변경된 면역글로불린 영역", "변경된 면역글로불린 도메인", "돌연변이된 면역글로불린 도메인" 등은 야생형 면역글로불린 영역 또는 도메인(예를 들면, 야생형 VL, VH, 힌지, CL, CH1, CH2, CH3, 또는 CH4)에 대해 적어도 75%(예를 들면, 80%, 82%, 84%, 86%, 88%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.5%)의 서열 동일성을 갖는 면역글로불린 영역을 말한다. 예를 들면, "변경된 면역글로불린 CH1 영역" 또는 "변경된 CH1 영역"은 야생형 면역글로불린 CH1 영역(예를 들면, 인간 CH1)에 대해 적어도 75%(예를 들면, 80%, 82%, 84%, 86%, 88%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.5%)의 서열 동일성을 갖는 CH1 영역을 말한다. 유사하게, "변경된 면역글로불린 CH2 도메인" 또는 "변경된 CH2 도메인"은 야생형 면역글로불린 CH2 영역(예를 들면, 인간 CH2)에 대해 적어도 75%(예를 들면, 80%, 82%, 84%, 86%, 88%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.5%)의 서열 동일성을 갖는 CH2 도메인을 말한다.

본원에 사용된 바와 같은, "서열 동일성"은 경우에 따라, 서열을 정렬하고 갭(gap)을 도입하여 최대 퍼센트의 서열 동일성을 달성하지만, 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환도 고려하지 않은 후에, 다른 참조 폴리펩타이드 서열내 아미노산 잔기와 동일한 하나의 서열내 아미노산 잔기의 퍼센트를 말한다. 서열 동일성 퍼센트 값은 문헌[참조: Altschul et al.(1997) "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs", Nucleic Acids Res. 25:3389-3402]에 정의된 바와 같은 NCBI BLAST2.0 소프트웨어와 데폴드 값(default value)에 대해 설정된 매개변수에 의해 생성된다.

특정 양태에서, 변경된 면역글로불린 도메인은 야생형 면역글로불린 도메인의 보존적 아미노산 치환만을 함유한다. 특정의 다른 양태에서, 변경된 면역글로불린 도메인은 야생형 면역글로불린 도메인의 비-보존적 아미노산 치환만을 함유한다. 여전히 다른 양태에서, 변경된 면역글로불린 도메인은 보존적 및 비-보존적 아미노산 치환 둘다를 함유한다.

"보존적 치환"은 유사한 특성을 갖는 다른 아미노산에 대한 하나의 아미노산의 치환으로서 당해 분야에서 인식된다. 예시적인 보존적 치환은 당해 분야에 잘 공지되어 있다[참조: 예를 들면, WO 97/09433, page 10, published March 13, 1997; Lehninger, Biochemistry, Second Edition; Worth Publishers, Inc. NY:NY (1975), pp. 71-77; Lewin, Genes IV, Oxford University Press, NY and Cell Press, Cambridge, MA (1990), p. 8]. 특정 양태에서, 보존적 치환은 류신의 세린으로의 치환을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은, 용어 "유도체는 효소를 사용하거나 사용하지 않는 화학적 또는 생물학적 수단에 의한, 예를 들면, 글리코실화, 알킬화, 아실화, 에스테르 형성 또는 아미드 형성에 의한 펩타이드의 하나 이상의 아미노산의 변형을 말한다. 일반적으로, "유도체"는, 모 폴리펩타이드가 "유도체"를 생성하는 출발물질일 수 있는 반면, 모 폴리펩타이드는 "동족체"를 생성하기 위한 출발물질로서 필수적으로 사용되지 않을 수 있다는 점에서 "동족체"와는 상이하다. 유도체는 모 폴리펩타이드의 상이한 화학적, 생물학적 또는 물리적 특성을 가질 수 있다. 예를 들면, 유도체는 모 폴리펩타이드와 비교하여 보다 더 친수성일 수 있거나 변경된 반응성(예를 들면, 표적에 대한 이의 친화성을 변경시키는 아미노산 변화를 갖는 CDR)을 가질 수 있다.

본원에 사용된 것으로서, 달리 제공하지 않는 한, 면역글로불린 분자의 가변 영역내 아미노산 잔기의 위치는 카바트 번호매김 협정(Kabat numbering convention)[참조: Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5<sup>th</sup> ed. Bethesda, MD: Public Health Service, National Institutes of Health(1991)]에 따라 번호매김되며, 면역글로불린 분자의 고정 영역내 아미노산 잔기의 위치는 EU 명명법(참조: Ward et al., 1995 Therap. Immunol. 2:77-94)에 따라 번호매김된다.

"수용체"는, 시그널 분자(즉, 호르몬, 신경전달물질, 독소, 사이토카인과 같은 리간드)가 부착될 수 있는 세포의 세포질 또는 혈장 막내 존재하는 단백질 분자이다. 수용체에 대한 시그널 분자의 결합은 수용체의 구조적 변화를 생성하며, 이는 통상적으로 세포 반응을 개시한다. 그러나, 일부 리간드는 임의의 반응도 유도하지 않는 단지 차단 수용체(예를 들면, 길항제)에 불과하다. 일부 수용체 단백질은 말초 막 단백질이다. 많은 호르몬 및 신경전달물질 수용체는 세포막의 인지질 이중층에 포매된(포매된(ding) 막관통 단백질이며, 수용체의 다른 주요 부류는 스테로이드 및 인트라크린 펩타이드 호르몬 수용체에 대한 것들과 같은 세포내 단백질이다.

"B-세포 관련 질환 또는 질병" 또는 "비정상적 B-세포 활성화와 관련된 질환 또는 질환"은 비정상적 B-세포 활성화 또는 정상, 적절한 또는 예측된 과정을 벗어나는 활성화와 관련된(예를 들면, 이로부터 유발되거나 생성된) 질환 또는 질환을 말한다. 예를 들어, B-세포 관련 질환 또는 질병은 손상되거나 결핍성인 DNA 또는 다른 세포 성분을 갖는 B-세포의 부적절한 증식을 포함할 수 있다. 비정상적인 B-세포 활성화는 부적절하게 높은 수준의 B-세포 분열, 부적절하게 낮은 수준의 B-세포 세포자멸사, 또는 이들 둘다를 특징으로 하는 세포 증식을 포함할 수 있다. 이러한 질환은 예를 들면, 암성 또는 비-암성, 양성 또는 악성에 상관없이, B-세포, B-세포 또는 조직(들)의 그룹의 단일 또는 다수의 국소 비정상적 증식을 가질 수 있다. B-세포 관련 질환 또는 질병은 또한 비정상적인 항체 생산, 예를 들면, 자가 항체의 생산, 또는 정상 수준으로 생산된 경우 보다 바람직한 항체의 과생산을 포함할 수 있다. 이는 또한 본원에서, 비정상적인 B-세포 활성화 B-세포의 특정 소집단에서 발생할 수 있지만 다른 소집단에서는 발생하지 않거나, T-세포에 대한 부적절한 항원 제시에 의해 또는 다른 B-세포 경로에 의해서와 같은, T-세포의 부적절한 자극을 포함할 수 있다. B-세포 관련 질환 또는 질병의 예는 B-세포 악성 암 또는 B-세포 암(예를 들면, B-세포 림프종, B-세포 백혈병 또는 B-세포 골수종), 자가항체 생산을 특징으로 하는 질병(예를 들면, 자가면역병) 또는 T-세포에 대한 부적절한 B-세포 항원 제시에 의해 유발되거나 B-세포를 포함하는 다른 경로에 의해 유발된 부적절한 T-세포 자극에 의해 특징화되는 염증 또는 질병을 포함한다.

"치료", "치료하는" 또는 "완화하는"은 치료학적 치료 또는 예방학적/방지적 치료를 말한다. 치료는, 치료를 받는 개인에서 질병의 적어도 하나의 증상이 개선되거나 치료가 개인에서 진행되는 질병의 악화를 지연시킬 수 있거나, 추가의 관련된 질병의 발병을 방지하는 경우 치료학적이다.

특이적인 결합 분자 또는 화합물의 "치료학적 유효량(또는 투여량)" 또는 "유효량(또는 투여량)"은 통계적으로 유의적인 방식으로 치료되는 질병의 하나 이상의 증상을 완화시키기에 충분한 화합물의 양을 말한다. 단독 투여된 개개의 활성 성분을 언급하는 경우, 치료학적 유효 투여량은 해당 성분만을 말한다. 조합을 언급하는 경우, 치료학적 유효 투여량은 연속으로 또는 동시에(동일한 제형으로 또는 별개의 제형으로 동시에) 투여하는 것에 상관없이, 치료학적 효과를 생성하는 활성 성분의 조합된 양을 말한다.

용어 "약제학적으로 허용되는"은 당해 분야에 잘 공지된 경로를 사용하여 투여되는 경우 알레르기 또는 다른 심각한 부작용을 야기하지 않는 분자 독립체 및 조성물을 말한다.

"필요로 하는 환자"는 본원에 제공된 폴리펩타이드 이종이량체 또는 이의 조성물을 사용한 치료 또는 완화에 대해 받아들일 수 있는 질병, 질환 또는 상태의 위험에 있거나 이로부터 고생하는 환자를 말한다.

본원에 사용된 것으로서, 용어 "면역글로불린-기원한 융합 단백질"은 적어도 하나의 면역글로불린 영역, 예를 들면, VL, VH, CL, CH1, CH2, CH3, 및 CH4 도메인을 포함하는 융합 단백질을 말한다. 면역글로불린 영역은 야생형 면역글로불린 영역 또는 변경된 면역글로불린 영역일 수 있다. 예시적인 면역글로불린-기원한 융합 단백질

질은 단일쇄 가변 항체 단편(scFv)(참조: 예를 들면, Huston et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-83, 1988), SMIP™ 단백질(참조: 미국 특허 공보 제2003/0133939호, 제2003/0118592호, 및 제2005/0136049호), PIMS 단백질(참조: PCT 특허 공개 공보 제WO 2009/023386호), 및 다중-기능성 결합 단백질(예를 들면, SCORPION™ 및 Xceptor 단백질)(참조: PCT 특허 공개 공보 제2007/146968호, 미국 특허 공개 공보 제 2006/0051844호, 및 미국 특허 제7,166,707호)를 포함한다.

추가 정의는 본 기재내용 전체에서 제공된다.

폴리펩타이드 이종이량체

하나의 국면에서, 본 기재내용은 2개의 상이한 단일쇄 폴리펩타이드의 연합으로 형성된 폴리펩타이드 이종이량체를 제공한다. 제1의 단일쇄 폴리펩타이드(SCP-I)는 1 내지 4개의 표적, 힌지(H-I), 면역글로불린 이종이량체화 도메인(HD-I), 및 Fc 영역 부위(FRP-I)에 특이적으로 결합하는 1 내지 4개의 결합 도메인을 포함하거나, 이들로 필수적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진 반면, 제2의 단일쇄 폴리펩타이드(SCP-II)는 0 내지 4개의 표적, 힌지(H-II), 면역글로불린 이종이량체화 도메인(HD-II), 및 Fc 영역 부위(FRP-II)에 특이적으로 결합하는 0 내지 4개의 결합 도메인을 포함하거나, 이들로 필수적으로 이루어지거나, 이들로 이루어지며, 단, 폴리펩타이드 이종이량체는 하나 이상의 표적, 예를 들면, 적어도 2개의 상이한 표적에 특이적으로 결합하는 적어도 2개의 결합 도메인을 포함한다. H-I 및 H-II는 동일한 서열을 가질 수 있으나, 상이할 수 있다. HD-I는 면역글로불린 CH1 영역을 포함할 수 있고, HD-II는 면역글로불린 CL 영역을 포함할 수 있다. 대안적으로, HD-I는 면역글로불린 CL 영역을 포함할 수 있고, HD-II는 면역글로불린 CH1 영역을 포함할 수 있다. FRP-I 및 FRP-II는 동일한 서열을 가질 수 있지만, 상이할 수 있다. 본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체의 개개 성분은 본원에 상세히 기술되어 있다.

결합 도메인

위에서 나타난 바와 같이, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체는 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 하나의 단일쇄 폴리펩타이드는 1 내지 4개의 표적에 특이적으로 결합하는 1 내지 4개의 결합 도메인을 포함하고, 폴리펩타이드 이종이량체의 다른 단일쇄 폴리펩타이드는 0 내지 4개의 표적에 결합하는 0 내지 4개의 결합 도메인을 포함한다. 폴리펩타이드 이종이량체의 결합 도메인의 총 수는 약 2 내지 8의 범위이고, 결합 도메인이 결합하는 상이한 표적의 총 수는 약 1 내지 8, 예를 들면, 2 내지 8개, 2 내지 4개, 2 내지 3개 또는 2개의 표적의 범위이다.

폴리펩타이드 이종이량체의 단일쇄 폴리펩타이드가 단일 결합 도메인을 포함하는 경우, 결합 도메인은 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 또는 카복실 말단에 위치할 수 있다. 예를 들면, 2개의 결합 도메인을 포함하는 단일쇄 폴리펩타이드는 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단 및 다른 카복실 말단에 위치한 하나의 결합 도메인을 가질 수 있거나, 결합 도메인 둘다 Fc 영역 부위에 대한 아미노 말단 또는 카복실 말단 둘다일 수 있다. 다른 예에서, 단일쇄 폴리펩타이드는 3개의 결합 도메인을 포함할 수 있으며, 여기서 (a) 2개의 결합 도메인은 상이한 단일쇄 단백질 상의 아미노 말단이고, 3번째 결합 도메인은 SCP-I 또는 SCP-II 상에서 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고, (b) 2개의 결합 도메인은 상이한 단일쇄 단백질 상에서 카복실 말단이고 3번째 결합 도메인은 SCP-I 또는 SCP-II 상에서 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이다. 여전히 추가의 예에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 4개의 결합 도메인을 포함할 수 있으며, 여기서 2개의 결합 도메인은 상이한 쇠 상의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단에 위치하며 다른 2개의 결합 도메인은 상이한 쇠 상의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단에 위치한다. 대안적으로, 이들 양태 중 어느 것에서도, 2개의 결합 도메인은 서로 직렬구조로 연결될 수 있으며 SCP-I 또는 SCP-II 또는 이들 둘다에 위치할 수 있고, 존재하는 결합 도메인의 수에 따라 - 조합된 4 내지 8개의 결합 도메인이 SCP-I 및 SCP-II에 존재하는 경우 직렬 스택킹(tandem stacking)이 사용된다.

결합 도메인에 의한 표적의 결합은 표적(예를 들면, 수용체 또는 리간드)과 다른 분자 사이의 상호작용을 조절한다. 특정 양태에서, 결합 도메인에 의한 표적(예를 들면, 수용체)의 결합은 표적의 특정 기능(예를 들면, 시그널 형질도입(signal transduction)을 자극하거나 상이한 표적이 함께 생물학적 효과(예를 들면, T 세포를 종양으로 지시하여 궁극적으로 T 세포를 활성화시킴)에 대해 보다 더 근접하도록 한다. 특정의 다른 양태에서, 결합 도메인에 의한 표적의 결합은 표적과 다른 분자 사이의 상호작용을 차단함으로써 표적의 특정 기능을 방해하거나, 감소시키거나 제거한다.

본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체 속에 함유된 결합 도메인에 의해 특이적으로 결합된 표적 분자는 목적

한 세포("표적 세포") 상에 또는 이와 함께 발견될 수 있다. 예시적인 표적 세포는 암 세포, 자가면역병 또는 질환 또는 염증병 또는 질환과 관련된 세포, B-세포 및 T-세포를 포함한다. 표적 분자는 또한 세포와 관련되지 않을 수 있다. 세포와 관련되지 않은 예시적인 표적 분자는 가용성 단백질, 분비된 단백질, 부착된 단백질, 및 세포의 구조(매트릭스) 단백질을 포함한다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체의 결합 도메인은 T-세포 표적, 종양 항원, B-세포 표적, 전-염증성 사이토카인 또는 케모카인, 전-종양원성 사이토카인 또는 성장 인자, 혈관형성제, Fc 수용체, 트랜스페린 수용체, 수용체 타이로신 키나제(RTK), TNFSFR, 또는 이의 특정 조합 중에서 선택된 표적에 특이적으로 결합한다. 예를 들면, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체는 T-세포 표적 및 종양 표적에 특이적으로 결합한다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체의 결합 도메인은 T-세포 표적, 예를 들면, TCR 복합체 또는 이의 성분(예를 들면, TCR  $\alpha$ , TCR  $\beta$ , CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , 및 CD3  $\epsilon$ ), CD28, PD-1, HVEM, BTLA, CD80, CD86, GITR, 및 TGFBR1에 특이적으로 결합한다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체의 결합 도메인은 TCR 복합체 또는 이의 성분에 특이적으로 결합한다. 예를 들면, 특정 양태에서, 결합 도메인은 개개의 인간 CD3 쇠(예를 들면, 인간 CD3  $\gamma$  쇠, 인간 CD3  $\delta$  쇠, 및 인간 CD3  $\epsilon$  쇠) 또는 2개 이상의 개개의 인간 CD3 쇠의 조합물(예를 들면, 인간 CD3  $\gamma$  과 인간 CD3  $\epsilon$  의 복합체 또는 인간 CD3  $\delta$  과 인간 CD3  $\epsilon$  의 복합체)에 특이적으로 결합한다. 특정 양태에서, 결합 도메인은 인간 CD3  $\epsilon$  쇠에 특이적으로 결합한다. 특정의 다른 양태에서, 결합 도메인은 인간 TCR  $\alpha$ , 인간 TCR  $\beta$ , 또는 인간 TCR  $\alpha$  및 인간 TCR  $\beta$ 로부터 형성된 이종이량체 중 하나 이상에 특이적으로 결합한다. 특정의 다른 양태에서, 본 기재내용의 결합 도메인은 하나 이상의 인간 CD3 쇠와 하나 이상의 인간 TCR 쇠로부터 형성된 복합체, 예를 들면, 인간 CD3  $\gamma$  쇠, 인간 CD3  $\delta$  쇠, 또는 인간 CD3  $\epsilon$  쇠와 인간 TCR  $\alpha$  쇠 또는 인간 TCR  $\beta$  쇠의 복합체에 결합한다. 이들 양태 중의 어느 하나에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체는 또한 종양 표적에 결합할 수 있다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체의 하나 이상의 결합 도메인은 종양 표적, 예를 들면, RON, c-Met, CEACAM-6, PSMA, EpCAM, CEA, PCTA-1, STEAP-1, PSCA, ALCAM(CD166), EphA2, CD151, CA-125, MUC-1, MAGE-1, TROP2, IGF1R, CD44v6, CD151, TGFBR2, GHRHR, GHR, IL-6R, gp130, TNFR2, OSMR  $\beta$ , 패취드(Patched)-1, 프리즐드(Frizzled), 로보1(Robo1), LT  $\beta$  T, CD80, CD81, CD86, CCR5, HER-3, HER-4, EGFR, CEA, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5<sub>ac</sub>, MUC5<sub>b</sub>, MUC7,  $\beta$ hCG, 루이스-Y, CD33, CD30, ganglioside GD3, 9-O-acetyl-GD3, GM2, 글로보(Globo) H, 푸코실 GM1, 폴리 SA, GD2, 카보안하이드라제 IX(MN/CA IX), CD44v6, 소닉 헷지혹(Sonic Hedgehog)(Shh), Wue-1, 혈장 세포 항원, (막-결합된) IgE, 흑색종 콜드로이틴 실페이트 프로테오글리칸(MCSP), CCR8, TNF-알파 전구체, STEAP-2, 메소텔린, A33 항원, 전립샘 줄기 세포 항원(PSCA), Ly-6; 테스모글레인 4, E-카드헤린 네오에피토프, 태아 아세틸콜린 수용체, CD25, CA19-9 마커, CA-125 마커 및 뮐러리안 억제 물질(Muellerian Inhibitory Substance)(MIS) 수용체 제II형, sTn(시알틸화된 Tn 항원; TAG-72), FAP(섬유모세포 활성화 항원), 엔도시알린, EGFRvIII, LG, SAS, CD63, B7-H3, 또는 이의 특정 조합물에 특이적으로 결합한다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체의 하나 이상의 결합 도메인은 B-세포 표적, 예를 들면, CD19, CD20, CD21, CD22, CD30, CD33, CD37, CD38, CD70, CD79b, HLA-DR, 또는 이의 특정 조합에 특이적으로 결합한다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체의 하나 이상의 결합 도메인은 전-염증성 사이토카인 또는 케모카인, 예를 들면, TNF  $\alpha$ , IL-6, 하이퍼IL-6, IL-2, IL-1, IL-8, IP-10, IFN  $\gamma$ , IFN  $\alpha$ , RANKL, FASL, TGF  $\beta$ , IL7, IL10, IL17A/F, TWEAK, CSF2, IGF1, IGF2 또는 BlyS/APRIL, 또는 이의 임의의 조합에도 특이적으로 결합한다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체의 하나 이상의 결합 도메인은 전-종양원성 사이토카인 또는 성장 인자, 예를 들면, HGF, MSP, EGF(에피데르말린, 헤레갈린,  $\beta$ -레갈린, 뉴레갈린), HIF-1  $\alpha$ , VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TNF  $\alpha$ , IL-6, 하이퍼IL-6, IL-8, Wnt, sHH, TGF  $\beta$ , PDGF, 또는 이의 임의의 조합물에도 특이적으로 결합한다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체의 하나 이상의 결합 도메인은 혈관형성제, 예를 들면, PDGFR, VEGFR1-4, NRP1, 안지오포이에틴 2, c-Met 또는 이의 임의의 조합에도 특이적으로 결합한다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체의 하나 이상의 결합 도메인은 Fc 수용체, 예를 들면, CD64, CD32A, CD32B, CD16, FcRn, 또는 이의 임의의 조합물에도 특이적으로 결합한다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체의 결합 도메인은 트랜스페린 수용체, 예를 들면, CD71 에 특이적으로 결합한다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체의 하나 이상의 결합 도메인은 수용체 타이로신 키나제, 예를 들면, EGFR, EGFRvIII, ErbB2, ErbB3, ErbB4, IGFIR, EphA2, c-Met, RON, 또는 이의 임의의 조합물에도 특이적으로 결합한다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체의 하나 이상의 결합 도메인은 TNFSFR, 예를 들면, TNFR1, TNFR2, TWEAKR, TACI, BAFF-R, BCMA, FAS, OX40, GITR, 4-1-BB, LT베타R, HVEM, RANK, 또는 이의 어떠한 조합물에도 특이적으로 결합한다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체의 하나 이상 결합 도메인은 하이퍼IL-6, IL-10, LIGHT, CD40, PDL1, PDL2, 또는 이의 임의의 조합물에도 특이적으로 결합한다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체의 하나 이상의 결합 도메인은 다음 분자들 중의 하나의 작용제이다: IL-10, HLA-G, HGF, IL-35, PD-1, BTLA, TNFR1, TNFR2, DR4, DR5, TWEAKR, FAS, 또는 이의 임의의 조합물.

결합 도메인은 목적인 표적에 특이적으로 결합하는 임의의 펩타이드일 수 있다. 결합 도메인의 공급원은 인간, 설치류, 조류 및 양(ovine)을 포함하는, 각종 종으로부터의 항체 가변 영역(이는 항체, sFv, scFv, Fab, 또는 가용성 VH 도메인 또는 도메인 항체로서 구성될 수 있다)을 포함한다. 결합 도메인의 추가의 공급원은 다른 종, 예를 들면, 낙타류[낙타, 난봉낙타, 또는 라마; 참조: Ghahroudi et al.(1997) FEBS Letters 414(3):521-526; Vincke et al.(2009) Journal of Biological Chemistry(2009) 284:3273-3284; Hamers-Casterman et al.(1993) Nature, 363:446 및 Nguyen et al.(1998) J. Mol. Biol., 275:413], 수염 상어[참조: Roux et al.(1998) Proc. Natl. Acad. Sci.(USA) 95: 11804], 점무늬 은상어(spotted ratfish)(참조: Nguyen et al.(2002) Immunogenetics, 54:39), 또는 칠성장어[참조: Herrin et al.(2008) Proc. Natl. Acad. Sci.(USA) 105:2040-2045 및 Alder et al.(2008) Nature Immunology 9:319-327]로부터의 항체의 가변 영역을 포함한다. 이들 항체는 중쇄 가변 영역만을 사용하여 항원-결합 영역을 명백히 형성할 수 있는데, 즉, 이들 기능성 항체는 중쇄만의 동중이량체("중쇄 항체"로 언급됨)이다[참조: Jespers et al.(2004) Nature Biotechnology 22: 1161-1165; Cortez-Retamozo et al.(2004) Cancer Research 64:2853-2857; Baral et al.(2006) Nature Medicine 12:580-584, 및 Barthelemy et al.(2008) Journal of Biological Chemistry 283:3639-3654].

본 기재내용의 결합 도메인이 기원할 수 있는 예시적인 항-CD3 항체는 Cris-7 모노클로날 항체[참조: Reinherz, E. L. et al.(eds.), Leukocyte typing II., Springer Verlag, New York,(1986)], BC3 모노클로날 항체[참조: Anasetti et al.(1990) J. Exp. Med. 172: 1691], OKT3([참조: Ortho multicenter Transplant Study Group(1985) N. Engl. J. Med. 313:337) 및 OKT3 ala-ala와 같은 이의 유도체[참조: Herald et al.(2003) J. Clin. Invest. 11 :409], 비실리주마브(visilizumab)[참조: Carpenter et al.(2002) Blood 99:2712], 및 145-2C11 모노클로날 항체[참조: Hirsch et al.(1988) J. Immunol. 140: 3766]를 포함한다. 예시적인 항-TCR 항체는 H57 모노클로날 항체[참조: Lavasani et al.(2007) Scandinavian Journal of Immunology 65:39-47]이다.

본 기재내용의 결합 도메인의 대안적인 공급원은 대안적인 비-항체 스캐폴드(scaffold)의 루프 영역내 아미노산의 가공된 다양성을 암호화하는 서열 또는 무작위적 펩타이드 라이브러리를 암호화하는 서열, 예를 들면, 피브리노겐(fibrinogen) 도메인[참조: 예를 들면, Weisel et al.(1985) Science 230: 1388], 쿠니츠(Kunitz) 도메인[참조: 예를 들면, 미국 특허 제6,423,498호], 안키린 반복 단백질[참조: Binz et al.(2003) Journal of Molecular Biology 332:489-503 및 Binz et al.(2004) Nature Biotechnology 22(5):575-582], 피브로넥틴(fibronectin) 결합 도메인[참조: Richards et al.(2003) Journal of Molecular Biology 326: 1475-1488; Parker et al.(2005) Protein Engineering Design and Selection 18(9):435-444 및 Hackel et al.(2008) Journal of Molecular Biology 381: 1238-1252], 시스테인-노트(cystein-knot) 미니단백질[참조: Vita et al.(1995) Proc. Nat'l. Acad. Sci.(USA) 92:6404-6408; Martin et al.(2002) Nature Biotechnology 21 :71-76 및 Huang et al.(2005) Structure 13:755-768], 테트라트리카펩타이드 반복 도메인[참조: Main et al.(2003) Structure 11 :497-508 및 Cortajarena et al.(2008) ACS Chemical Biology 3: 161-166], 류신이 풍부한 반복 도메인[참조: Stumpp et al.(2003) Journal of Molecular Biology 332:471-487], 리포칼린 도메인

[참조: 예를 들면, WO 2006/095164, Beste et al.(1999) Proc. Natl. Acad. Sci.(USA) 96: 1898-1903 및 Schoenfeld et al.(2009) Proc. Natl. Acad. Sci.(USA) 106:8198-8203], V-유사 도메인[참조: 예를 들면, 미국 특허원 공보 제2007/0065431호], C-형 렉틴 도메인[참조: Zelensky and Gready(2005) FEBS J. 272:6179; Beavil et al.(1992) Proc. Natl. Acad. Sci.(USA) 89:753-757 및 Sato et al.(2003) Proc. Natl. Acad. Sci.(USA) 100:7779-7784], mAb<sup>2</sup> 또는 FCAB<sup>TM</sup>[참조: 예를 들면, PCT 특허원 공보 제WO 2007/098934호; 제WO 2006/072620호], 또는 유사물[참조: Nord et al.(1995) Protein Engineering 8(6):601-608; Nord et al.(1997) Nature Biotechnology 15:772-777; Nord et al.(2001) European Journal of Biochemistry 268(15):4269-4277 및 Binz et al.(2005) Nature Biotechnology 23: 1257-1268]을 포함한다.

본 기재내용의 결합 도메인은 본원에 기술된 바와 같이 또는 당해 분야에 공지된 각종 방법(참조: 예를 들면, 미국 특허 제6,291,161호 및 제6,291,158호)에 의해 생성될 수 있다. 예를 들면, 본 기재내용의 결합 도메인은 목적인 표적에 특이적으로 결합하는 Fab 단편에 대한 Fab 파아지 라이브러리를 스크리닝함으로써 확인할 수 있다[참조: Hoet et al.(2005) Nature Biotechnol. 23:344]. 또한, 편리한 시스템으로 면역원으로서 목적인 표적을 사용한 하이브리도마 개발용의 전통적인 전략(예를 들면, 마우스, HUMAB 마우스<sup>®</sup>, TC 마우스<sup>TM</sup>, KM-마우스<sup>®</sup>, 라마, 닭, 랫트, 햄스터, 토끼 등)을 사용하여 본 기재내용의 결합 도메인을 개발할 수 있다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 CD86 결합 도메인, 예를 들면, CTLA4 엑토도메인, CD28 엑토도메인, 또는 CD86에 대해 특이적인 면역글로불린 가변 영역 결합 도메인(예: scFv)(예를 들면, 모노클로날 항체 3D1 또는 FUN1로부터)를 포함한다. 일부 양태에서, 전체 미만의 엑토도메인이 사용된다. 예를 들면, CD86에 결합하여 CD28에 대한 CD86의 결합을 방지하는 CTLA4 엑토도메인 내의 도메인이 사용될 수 있다. CD86 결합 도메인은 CD28에 대한 CD86의 결합을 차단함으로써 T-세포 활성화를 하향조절할 수 있다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 IL-10 작용제, 예를 들면, IL-10, 모노IL-10, 또는 이의 기능성 영역을 포함한다. "모노IL-10"은 분자의 2개의 소도메인(아미노 및 카복실 말단 도메인)을 분리함으로써 이들 소도메인이 분자내 이량체를 형성할 수 있도록 하는 짧은 링커(GGGSGG, 서열 번호 760)를 갖는 IL-10 분자를 말한다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 HLA-G 작용제, 예를 들면, HLA-G5, HLA-G1, HLA-G 뮤테인, 또는 이의 기능성 영역; HLA-G5, HLA-G1 또는 HLA-G 뮤테인의 엑토도메인; 또는 ILT2, ILT4 또는 KIR2DL4에 대해 특이적인 면역글로불린 가변 영역 결합 도메인(예를 들면, scFv)을 포함한다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 HGF 작용제, 예를 들면, HGF 또는 이의 소-도메인을 포함한다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 IL35 작용제, 예를 들면, IL35R 또는 IL35에 특이적인 면역글로불린 가변 영역 결합 도메인(예를 들면, scFv), 또는 이의 기능성 영역을 포함한다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 LIGHT 길항제, 예를 들면, LIGHT, 또는 HVEM 엑토도메인에 특이적인 면역글로불린 가변 영역 결합 도메인(예를 들면, scFv) 또는 이의 기능성 영역을 포함한다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 PD-1, 또는 PD-1 리간드(예: PD-L1 또는 PD-L2)에 특이적인 PD-1 작용제, 예를 들면, 면역글로불린 가변 영역 결합 도메인(예를 들면, scFv) 또는 이의 기능성 영역을 포함한다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 BTLA에 대해 특이적인 BTLA 작용제, 예를 들면, 면역글로불린-유사 가변 영역 결합 도메인(예를 들면, scFv), 또는 HVEM 엑토도메인 또는 이의 기능성 영역을 포함한다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 GITRL 길항제, 예를 들면, GITRL에 대해 특이적인 면역글로불린-유사 가변 영역 결합 도메인(예를 들면, scFv), 또는 GITR 엑토도메인, 가용성 GITR, 또는 이의 기능성 영역을 포함한다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 CD40 길항제, 예를 들면, CD40에 특이적인 면역글로불린-유사 가변 영역 결합 도메인(예를 들면, scFv)을 포함한다.

일부 양태에서, 결합 도메인은 목적인 표적에 대해 특이적인 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역을 포함하는 단일쇄 Fv 단편(scFv)이다. 특정 양태에서, V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 도메인은 인간이다. 예시적인 V<sub>H</sub> 영역은 서열 번호 106에 설정된 바와 같은 2E12(항-CD28) scFv의 V<sub>H</sub> 영역, 서열 번호 184에 설정된 바와 같은 P2C2(항-CD79b) scFv의 V<sub>H</sub> 영역, 서열 번호 258에 설정된 바와 같은 5D5(항-c-Met) scFv의 V<sub>H</sub> 영역, 서열 번호 80에 설정된 바와 같은 A2(항-하이퍼IL-

6) scFv의 VH 영역, 서열 번호 92에 설정된 바와 같은 3D1(항-CD86) scFv의 VH 영역, 서열 번호 100에 설정된 바와 같은 MET021(항-c-Met) scFv의 VH 영역, 서열 번호 103에 설정된 바와 같은 G19-4(항-CD3)의 VH 영역, 서열 번호 117에 설정된 바와 같은 HD37(항-CD19) scFv의 VH 영역, 서열 번호 121에 설정된 바와 같은 M0042(항-HLA-DR) scFv의 VH 영역, 서열 번호 828에 설정된 바와 같은 BMA031(항-TCR) scFv의 VH 영역, 서열 번호 831에 설정된 바와 같은 OKT3-M(항-CD3) scFv의 VH 영역, 및 서열 번호 835에 설정된 바와 같은 HuM291(항-CD3) scFv의 VH 영역을 포함한다. A2(항-하이퍼IL-6) 및 3D1(항-CD86) scFv의 VH 영역을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 각각 서열 번호 79 및 91에 설정되어 있다.

예시적인 VL 도메인은 서열 번호 107에 설정된 바와 같은 2E12(항-CD28) scFv의 VL 영역, 서열 번호 182에 설정된 바와 같은 P2C2(항-CD79b) scFv의 VL 영역, 서열 번호 259에 설정된 바와 같은 5D5(항-c-Met) scFv의 VL 영역, 서열 번호 84에 설정된 바와 같은 A2(항-하이퍼 IL-6) scFv의 VL 영역, 서열 번호 96에 설정된 바와 같은 3D1(항-CD86) scFv의 VL 영역, 서열 번호 101에 설정된 바와 같은 MET021(항-c-Met) scFv의 VL 영역, 서열 번호 104에 설정된 바와 같은 G19-4(항-CD3) scFv의 VL 영역, 서열 번호 119에 설정된 바와 같은 HD37(항-CD19) scFv의 VL 영역, 서열 번호 122에 설정된 바와 같은 M0042(항-HLA-DR) scFv의 VL 영역, 서열 번호 829에 설정된 바와 같은 BMA031(항-TCR) scFv의 VL 영역, 서열 번호 833에 설정된 바와 같은 OKT3-M(항-CD3) scFv의 VL 영역, 및 서열 번호 836에 설정된 바와 같은 HuM291(항-CD3) scFv의 VL 영역을 포함한다. A2(항-하이퍼IL-6) 및 3D1(항-CD86) scFv의 VL 영역을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 각각 서열 번호 83 및 95에 설정되어 있다.

일부 양태에서, 결합 도메인은 TCR 복합체 또는 이의 성분에 대해 특이적인 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 도메인을 포함하는 단일쇄 Fv 단편(scFv)이다. 특정 양태에서, V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 도메인은 인간 또는 포매된 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 도메인이다. 예시적인 V<sub>H</sub> 도메인은 각각 서열 번호 301, 303, 313, 및 317에 설정된 BC3(항-CD3) V<sub>H</sub>, OKT3(항-CD3) V<sub>H</sub>, H57(항-TCR) V<sub>H</sub>, 및 2C11(항-CD3) V<sub>H</sub> 도메인이다. 추가의 예시적인 V<sub>H</sub> 도메인은 크리스-7(항-CD3) V<sub>H</sub> 도메인, 예를 들면, 서열 번호 327 및 331 내지 333에 설정된 것들을 포함한다. 예시적인 V<sub>L</sub> 도메인은 각각 서열 번호 302, 304, 315 및 318에 설정된 바와 같은 BC3(항-CD3) V<sub>L</sub>, OKT3(항-CD3) V<sub>L</sub>, H57(항-TCR) V<sub>L</sub>, 및 2C11(항-CD3) V<sub>L</sub> 도메인이다. 또한, 예시적인 V<sub>L</sub> 도메인은 크리스-7(항-CD3) V<sub>L</sub> 도메인, 예를 들면, 서열 번호 328, 329 및 330에 설정된 것들을 포함한다.

특정 양태에서, 결합 도메인은 경쇄 가변 영역(V<sub>L</sub>) 또는 중쇄 가변 영역(V<sub>H</sub>), 또는 이들 둘다에 대해 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나 이러한 서열이며, 여기서 각각의 CDR은 목적한 표적(예를 들면, c-Met, RON, CD28, CD79b, CD38, TCR $\alpha$ , TCR $\beta$ , 하이퍼 IL-6, CD86, CD19, 및 HLA-DR)에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체 또는 이의 단편 또는 유도체로부터 0개의 변화 또는 최대 1개, 2개 또는 3개의 변화를 포함하며, 이러한 돌연변이체 또는 유도체는 이의 표적에 여전히 결합한다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 결합 도메인 VH 또는 VL 영역은 공지된 모노클로날 항체의 VH 또는 VL로부터 또는 이를 기초로 기원할 수 있으며 공지된 모노클로날 항체의 VH 또는 VL와 비교하는 경우, 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개)의 삽입체, 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개)의 결실, 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개)의 아미노산 치환(예를 들면, 보존적 아미노산 치환 또는 비-보존적 아미노산 치환), 또는 위에서 나타낸 변화의 조합을 함유한다. 삽입(들), 결실(들) 또는 치환(들)은 VH 영역내 어느 곳, 예를 들면, 당해 영역의 아미노- 또는 카복시-말단 또는 당해 영역의 양쪽 끝일 수 있으며, 단, 각각의 CDR은 0개의 변화 또는 최대 1개, 2개 또는 3개의 변화를 포함하고 단 변형된 VH 또는 VL 영역을 함유하는 결합 도메인은 야생형 결합 도메인과 거의 동일한 친화성을 갖는 이의 표적에 여전히 특이적으로 결합할 수 있다.

VH 및 VL 도메인은 하나의 배향(즉, 아미노-말단에서 카복실 말단까지, VH-VL 또는 VL-VH)으로 정렬될 수 있고 스페이서 기능을 제공할 수 있는 아미노산 서열(즉, 약 5 내지 약 35개 아미노산 길이를 갖는)에 의해 연결시킴으로써 2개의 소-결합 도메인이 상호작용하여 기능성 결합 도메인을 형성할 수 있도록 할 수 있다. 특정 양태에서, VH 및 VL 도메인을 연결시키는 아미노산 서열(또한 본원에서 "링커"로 언급됨)은 (Gly<sub>n</sub>Ser)<sub>n</sub> 계열에 속하는 것들, 예를 들면, (Gly<sub>3</sub>Ser)<sub>n</sub>(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>1</sub>, (Gly<sub>3</sub>Ser)<sub>1</sub>(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>, (Gly<sub>3</sub>Ser)<sub>n</sub>(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>, 또는 (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>(여기서, n은 1 내지 5의 정수이다)를 포함한다. 특정 양태에서, 링커는 GGGGSGGGGS GGGGS(서열 번호 183) 또는



GGGSGGGSGGGSGGGGS(서열 번호 108)이다. 추가의 예시적인 링커는 GGGSGGGSGGGGAS(서열 번호 739)이다. 특정 양태에서, 이들 (Gly<sub>n</sub>Ser)-계 링커는 결합 도메인내 VH 및 VL 도메인을 연결시키는데 사용되지만, 결합 도메인을 면역글로불린 이중이량체화 도메인 또는 Fc 영역 부위에 연결시키는데 사용되지 않는다.

CD28에 대해 특이적인 예시적인 결합 도메인은 서열 번호 109에 설정된 것으로서 2E12 scFv를 포함하며, CD79b에 대해 특이적인 결합 도메인은 서열 번호 185에 설정된 것으로서 P2C2 scFv를 포함하고; c-Met에 대해 특이적인 결합 도메인은 서열 번호 257에 설정된 것으로서 5D5 scFv를 포함하며; RON에 대해 특이적인 결합 도메인은 서열 번호 261에 설정된 것으로서 4C04 scFv 및 서열 번호 265에 설정된 것으로서 11H09 scFv를 포함하고; 하이퍼IL-6에 대해 특이적인 결합 도메인은 서열 번호 86에 설정된 것으로서 A2 scFv를 포함하고; CD86에 대해 특이적인 결합 도메인은 서열 번호 98에 설정된 것으로서 3D1 scFv를 포함하고; HLA-DR에 대해 특이적인 결합 도메인은 서열 번호 120에 설정된 것으로서 M0042 scFv를 포함하고; CD3에 대해 특이적인 결합 도메인은 서열 번호 102에 설정된 바와 같은 G19-4 scFv를 포함하고, 서열 번호 834에 설정된 바와 같은 OKT3-M scFv를 포함하고, 및 서열 번호 837에 설정된 바와 같은 HuM291 scFv를 포함하고; CD19에 대해 특이적인 결합 도메인은 서열 번호 105에 설정된 것으로서 H37 scFv를 포함하며; c-Met에 대해 특이적인 결합 도메인은 서열 번호 120에 설정된 것으로서 MET021 scFv(각각 서열 번호 296 내지 298 및 464 내지 466에 설정된 것으로서 경쇄 CDR1, CDR2, CDR3 및 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 지님)를 포함한다. A2(항-하이퍼IL6) 및 3D1(항-CD86) scFv를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 각각 서열 번호 85 및 97에 설정되어 있다. TCR 복합체 또는 이의 성분에 결합하는 예시적인 결합 도메인은 서열 번호 830에 설정된 것으로서 BMA031 scFv 및 서열 번호 310, 311, 312, 319, 및 334 내지 340에 설정된 것으로서 다른 scFv를 포함한다.

추가의 예시적인 결합 도메인은 서열 번호 88에 설정된 것으로서 PDL2 엑토도메인 및 서열 번호 90에 설정된 것으로서 모노IL-10을 포함한다. PDL2 엑토도메인 및 모노IL-10을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 각각 서열 번호 87 및 89에 설정되어 있다.

4C04(항-RON) scFv의 경쇄 아미노산 서열은 서열 번호 602에 설정되어 있고, 이의 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열 번호 604 내지 606에 설정되어 있다. 4C04(항-RON) scFv의 중쇄 아미노산 서열은 서열 번호 603에 설정되어 있고, 이의 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열 번호 607내지 609에 설정되어 있다.

11H09(항-RON) scFv의 경쇄 아미노산 서열은 서열 번호 610에 설정되어 있고, 이의 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열 번호 612 내지 614에 설정되어 있다. 11H09(항-RON) scFv의 중쇄 아미노산 서열은 서열 번호 611에 설정되어 있고, 이의 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열 번호 615 내지 617에 설정되어 있다.

결합 도메인은 본 기재내용의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단 또는 카복실 말단에 위치할 수 있다. 특정 양태에서, 결합 도메인은 단일쇄 폴리펩타이드의 아미노 말단에 위치한다. 특정의 다른 양태에서, 결합 도메인은 단일쇄 폴리펩타이드의 카복실 말단에 위치한다. 특정의 다른 양태에서, 결합 도메인은 단일쇄 폴리펩타이드의 아미노 및 카복실 말단 둘다에 위치한다.

#### 이중이량체화 도메인

위에 나타낸 바와 같이, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체는 각각의 폴리펩타이드 쇠내 면역글로불린 이중이량체화 도메인을 포함한다. 폴리펩타이드 이중이량체의 2개의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 서로 상이하므로 차등적으로 변형되어 쇠 둘다의 이중이량체화를 촉진하고 각각의 쇠의 동종이량체화를 최소화시킨다. 실시예에 나타낸 바와 같이, 본원에 제공된 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 상이한 폴리펩타이드들 사이에 효율적인 이중이량체화를 허용하며 수득되는 폴리펩타이드 이중이량체의 정체를 촉진한다.

본원에 제공된 바와 같이, 본 기재내용에 따른 2개의 상이한 단일쇄 폴리펩타이드(예를 들면, 짧은 것 하나 및 긴 것 하나)의 이중이량체화를 촉진시키는데 유용한 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 면역글로불린 CH1 및 CL 도메인, 예를 들면, 인간 CH1 및 CL 도메인을 포함한다. 특정 양태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 야생형 CH1 영역, 예를 들면, 야생형 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, 또는 IgM CH1 영역이다. 추가의 양태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 각각 서열 번호 114, 186 내지 192 및 194에 설정된 바와 같은 야생형 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, 또는 IgM CH1 영역이다. 특정 양태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 서열 번호 114에 설정된 바와 같은 야생형 인간 IgG1 CH1 영역이다.

추가의 양태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 변경된 면역글로불린 CH1 영역, 예를 들면, 변경된

IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, 또는 IgM CH1 영역이다. 특정 양태에서, 면역글로불린 이종이량체화 도메인은 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, 또는 IgM CH1 영역이다. 여전히 추가의 양태에서, 야생형 면역글로불린 CL 도메인(예를 들면, 인간 CL)과 이황화물 결합을 형성하는데 관여하는 야생형 CH1 영역(예를 들면, 인간 CH1)의 시스테인 잔기는 변경된 면역글로불린 CH1 영역내에서 결실되거나 치환됨으로써 이황화물 결합은 변경된 CH1 영역과 야생형 CL 도메인 사이에 형성되지 않는다.

특정 양태에서, 면역글로불린 이종이량체화 도메인은 야생형 CL 도메인, 예를 들면, 야생형 C $\kappa$  도메인 또는 야생형 C $\lambda$  도메인이다. 특수 양태에서, 면역글로불린 이종이량체화 도메인은 각각 서열 번호 112 및 113에 설정된 바와 같은 야생형 인간 C $\kappa$  또는 인간 C $\lambda$  도메인이다. 추가의 양태에서, 면역글로불린 이종이량체화 도메인은 변경된 면역글로불린 CL 도메인, 예를 들면, 변경된 C $\kappa$  또는 C $\lambda$  도메인, 예를 들면, 변경된 인간 C $\kappa$  또는 인간 변경된 C $\kappa$  또는 C $\lambda$  도메인이다.

특정 양태에서, 야생형 면역글로불린 CH1 영역(예를 들면, 인간 CH1)과 이황화물 결합을 형성하는데 관여하는 야생형 CL 도메인(예를 들면, 인간 CL)의 시스테인 잔기는 변경된 면역글로불린 CL 도메인내에서 결실되거나 치환된다. 이러한 변경된 CL 도메인은 이들의 아미노 말단에서 아미노산 결실을 추가로 포함할 수 있다. 예시적인 C $\kappa$  도메인은 서열 번호 141에 설정되어 있으며, 여기서 야생형 인간 C $\kappa$  도메인의 제1의 아르기닌 및 마지막 시스테인은 둘다 결실된다. 특정 양태에서, 야생형 인간 C $\kappa$  도메인의 마지막 시스테인만이 변경된 C $\kappa$  도메인에서 결실되는데 이는, 야생형 인간 C $\kappa$  도메인으로부터 결실된 제1의 아르기닌이 자체의 카복실 말단에 아르기닌을 갖고 변경된 C $\kappa$  도메인을 다른 도메인(예를 들면, Fc 영역 부위)과 연결시키는 링커에 의해 제공될 수 있기 때문이다. 예시적인 C $\lambda$  도메인도메인은 서열 번호 140에 제공되며, 여기서 야생형 인간 C $\lambda$  도메인의 제1의 아르기닌은 결실되고 CH1 영역내에서 시스테인과 이황화물 결합을 형성하는데 관여하는 시스테인은 세린으로 치환된다.

추가의 양태에서, 면역글로불린 이종이량체화 도메인은 야생형 C $\kappa$  도메인과 비교하여, C $\kappa$ -C $\kappa$  계면에서 쇠간-수소 결합 네트워크를 형성하는데 관여할 수 있는 위치에서 하나 이상 아미노산 치환을 함유하는 변경된 C $\kappa$  도메인이다. 예를 들면, 특정 양태에서, 면역글로불린 이종이량체화 도메인은 상이한 아미노산으로 치환된 N29, N30, Q52, V55, T56, S68 또는 T70 위치에서 하나 이상 아미노산을 갖는 변경된 인간 C $\kappa$  도메인이다. 아미노산의 번호매김은 서열 번호 141에 설정된 것으로서 변경된 인간 C $\kappa$  서열내 이들의 위치를 기준으로 한다. 특정 양태에서, 면역글로불린 이종이량체화 도메인은 N29, N30, V55, 또는 T70 위치에서 1개, 2개, 3개 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 변경된 인간 C $\kappa$  도메인이다. 위에 나타난 위치에서 치환체로서 사용된 아미노산은 알라닌, 또는 아르기닌, 트립토판, 타이로신, 글루타메이트, 글루타민 또는 라이신과 같은 거대한(bulk) 측쇄 잔사를 갖는 아미노산 잔기이다. 상기 나타난 위치(예를 들면, N30)에서 야생형 인간 C $\kappa$  서열의 아미노산 잔기를 치환하는데 사용될 수 있는 추가의 아미노산 잔기는 아스파르테이트, 메티오닌, 세린 및 페닐알라닌을 포함한다. 예시적인 변경된 인간 C $\kappa$  도메인은 서열 번호 142 내지 178에 설정되어 있다. 변경된 인간 C $\kappa$  도메인은 CH1 영역과의 이종이량체화를 촉진하지만, 다른 C $\kappa$  도메인과의 이종이량체화는 최소화시키는 것들이다. 대표적인 변경된 인간 C $\kappa$  도메인은 서열 번호 160(N29W V55A T70A), 161(N29Y V55A T70A), 202(T70E N29A N30A V55A), 167(N30R V55A T70A), 168(N30K V55A T70A), 170(N30E V55A T70A), 172(V55R N29A N30A), 175(N29W N30Y V55A T70E), 176(N29Y N30Y V55A T70E), 177(N30E V55A T70E), 178(N30Y V55A T70E), 838(N30D V55A T70E), 839(N30M V55A T70E), 840(N30S V55A T70E), 및 841(N30F V55A T70E)에 설정되어 있다.

특정 양태에서, 본원에 기술된 C $\kappa$  도메인에서 돌연변이 외에 또는 대안으로, 폴리펩타이드 이종이량체의 면역글로불린 이종이량체화 도메인(즉, 면역글로불린 CH1 및 CL 도메인) 둘다는 돌연변이를 가짐으로써 획득되는 면역글로불린 이종이량체화 도메인이 돌연변이된 부위에서 아미노산 잔기 사이에 염 브릿지(즉, 이온성 상호작용)를 형성하도록 한다. 예를 들면, 폴리펩타이드 이종이량체의 면역글로불린 이종이량체화 도메인은 돌연변이된 C $\kappa$  도메인과 함께 돌연변이된 CH1 도메인일 수 있다. 돌연변이된 CH1 도메인에서, 야생형 인간 CH1 도메인의 68번(V68) 위치에서 발린은 음성 전하(예를 들면, 아스파르테이트 또는 글루타메이트)를 가진 아미노산 잔기로 치환되는 반면, 제1의 아르기닌 및 마지막 시스테인이 결실된 돌연변이된 인간 C $\kappa$  도메인의 29번(L29) 위치에서 류신은 양성 전하(예를 들면, 라이신, 아르기닌 또는 히스티딘)를 가진 아미노산 잔기로 치환된다. 획득되는 돌연변이된 CH1 도메인의 음성 전하를 갖는 아미노산 잔기와 획득되는 돌연변이된 C $\kappa$  도메인의 양성 전하를 갖는 아미노산 잔기 사이의 전하-전하 상호작용은, 돌연변이된 CH1 및 C $\kappa$  도메인 사이의 이종이량체성 계면을 안정화시키는 염 브릿지를 형성한다. 대안적으로, 야생형 CH1의 V68은 양성 전하를 갖는 아미노산 잔기로 치환될 수 있는 반면, 제1의 아르기닌 및 마지막 시스테인이 결실된 돌연변이된 인간 C $\kappa$  도메인의 L29는 음성 전하를 가진 아미노산 잔기로 치환될 수 있다. V68이 음성 또는 양성 전하를 가진 아미노산으로 치환된 예

시적인 돌연변이된 CH1 서열은 서열 번호 844 및 845에 설정되어 있다. L29가 음성 또는 양성 전하를 가진 아미노산으로 치환된 예시적인 돌연변이된 C<sub>K</sub> 서열은 서열 번호 842 및 843에 설정되어 있다.

인간 CH1 도메인의 V68 및 인간 C<sub>K</sub> 도메인의 L29 이외의 위치는 반대의 전하를 가진 아미노산으로 치환됨으로써 C<sub>K</sub> 도메인의 CH1 도메인 및 L29의 V68에서 돌연변이 외에 또는 이의 대안으로 아미노산들 사이에 이온성 상호작용을 생산할 수 있다. 이러한 위치는 무작위적 돌연변이유발, CH1-C<sub>K</sub> 계면에서 아미노산 잔기를 확인하기 위한 CH1-C<sub>K</sub> 쌍의 결정 구조의 분석, 및 기준 세트(예를 들면, 이온성 상호작용에 관여하는 경향, 잠재적인 파트너 잔기에 대한 근접성 등)를 사용하여 CH1-C<sub>K</sub> 인터페이스에서 아미노산 잔기들 중에서 적합한 위치의 추가의 확인을 포함하는, 임의의 적합한 방법에 의해서도 확인할 수 있다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체는 면역글로불린 이중이량체화 도메인의 단지 하나의 쌍을 함유한다. 예를 들면, 폴리펩타이드 이중이량체의 제1의 쇠는 면역글로불린 이중이량체화 도메인으로서 CH1 영역을 포함할 수 있는 반면, 제2의 쇠는 면역글로불린 이중이량체화 도메인으로서 CL 도메인(예를 들면, C<sub>K</sub> 또는 C<sub>λ</sub>)을 포함할 수 있다. 대안적으로, 제1의 쇠는 면역글로불린 이중이량체화 도메인으로서 CL 영역(예를 들면, C<sub>K</sub> 또는 C<sub>λ</sub>)을 포함할 수 있는 반면, 제2의 쇠는 면역글로불린 이중이량체화 도메인으로서 CH1 영역을 포함할 수 있다. 본원에 설정된 것으로서, 제1 및 제2의 쇠의 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 연합하여 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체를 형성할 수 있다.

특정의 다른 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체는 2개의 쌍의 면역글로불린 이중이량체화 도메인을 가질 수 있다. 예를 들면, 폴리펩타이드 이중이량체의 제1의 쇠는 2개의 CH1 영역을 포함할 수 있는 반면, 제2의 쇠는 제1의 쇠내에서 2개의 CH1 영역과 연합하는 2개의 CL 도메인을 포함할 수 있다. 대안적으로, 제1의 쇠는 2개의 CL 도메인을 포함할 수 있는 반면, 제2의 쇠는 제1의 쇠에서 2개의 CL 도메인과 연합된 2개의 CH1 영역을 가질 수 있다. 특정 양태에서, 제1의 쇠 폴리펩타이드는 CH1 영역 및 CL 도메인을 포함하는 반면, 제2의 쇠 폴리펩타이드는 제1의 쇠 폴리펩타이드의 CH1 영역 및 CL 도메인 각각과 연합된 CL 도메인 및 CH1 영역을 포함한다.

폴리펩타이드 이중이량체가 단지 하나의 이중이량체화 쌍(즉, 각각의 쇠내의 한 개의 면역글로불린 이중이량체화 도메인)을 포함하는 양태에서, 각각의 쇠의 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 당해 쇠의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단에 위치할 수 있다. 대안적으로, 각각의 쇠에서 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 당해 쇠의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단에 위치할 수 있다.

폴리펩타이드 이중이량체가 2개의 이중이량체화 쌍(즉, 각각의 쇠에서 2개의 면역글로불린 이중이량체화 도메인)을 포함하는 양태에서, 각각의 쇠에서 면역글로불린 이중이량체화 도메인 둘다는 당해 쇠의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단에 위치할 수 있다. 대안적으로, 각각의 쇠에서 면역글로불린 이중이량체화 도메인 둘다는 당해 쇠의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단에 위치할 수 있다. 추가의 양태에서, 각각의 쇠의 하나의 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 당해 쇠의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단에 위치할 수 있는 반면, 각각의 쇠의 다른 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 당해 쇠의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단에 위치할 수 있다. 다시 말해서, 당해 양태에서, Fc 영역 부위는 각각의 쇠의 2개의 면역글로불린 이중이량체화 도메인 사이에 삽입된다.

#### Fc 영역 부위

본원에 나타난 바와 같이, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체는 각각의 폴리펩타이드 쇠내에 Fc 영역 고정 도메인 부위(또한 Fc 영역 부위로 언급됨)를 포함한다. Fc 영역 부위의 혼입(inclusion)은 대상체에 투여한 후 순환으로부터 이중이량체의 청소율(clearance)을 늦춘다. 돌연변이 또는 다른 변경에 의해, Fc 영역 부위는 이중이량체 폴리펩타이드 효과기 기능(예를 들면, ADCC, ADCP, CDC, 상보체 고정 및 Fc 수용체에 대한 결합)의 비교적 용이한 조절을 추가로 가능하도록 하며, 이는 당해 분야에 공지되고 본원에 기술되어 있는 바와 같이, 치료되는 질병에 따라 증가시키거나 감소시킬 수 있다. 특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체의 Fc 영역 부위는 이들 효과기 기능 중 하나 이상을 중재할 수 있을 것이다.

본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체의 일부를 형성하는 단일쇄 폴리펩타이드내에 존재하는 Fc 영역 부위는 CH2 도메인, CH3 도메인, CH4 도메인 또는 이의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들면, Fc 영역 부위는 CH2 도메인, CH3 도메인, CH2와 CH3 도메인 둘다, CH3와 CH4 도메인 둘다, 2개의 CH3 도메인, CH4 도메인, 또는 2개의 CH4 도메인을 포함할 수 있다.

본 기재내용의 이중이량체의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위를 형성할 수 있는 CH2 도메인은 야생형 면역

글로불린 CH2 도메인 또는, 특정의 면역글로불린 부류 또는 소부류(예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, 또는 IgD)로부터 및 각종의 종(인간, 마우스, 랫트, 및 다른 포유동물 포함)으로부터의 변경된 면역글로불린 CH2 도메인일 수 있다.

특정 양태에서, CH2 도메인은 야생형 인간 면역글로불린 CH2 도메인, 예를 들면, 각각 서열 번호 115, 199 내지 201 및 195 내지 197에 설정된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 또는 IgD의 야생형 CH2 도메인이다. 특정 양태에서, CH2 도메인은 서열 번호 115에 설정된 바와 같은 야생형 인간 IgG1 CH2 도메인이다.

특정 양태에서, CH2 도메인은 297번 위치에서 아미노산 치환(예를 들면, 아스파라긴에서 알라닌으로)을 포함하는 변경된 면역글로불린 CH2 영역(예를 들면, 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인)이다. 이러한 아미노산 치환은 이 부위에서 글리코실화를 감소시키거나 제거하고 Fc  $\gamma$ R 및 C1q에 대한 효율적인 Fc 결합을 폐지한다. 297번 위치에서 Asn이 Ala으로 치환된 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인의 서열은 서열 번호 324에 설정되어 있다.

특정 양태에서, CH2 도메인은 234 내지 238번 위치에서 적어도 하나의 치환 또는 결실을 포함하는 변경된 면역글로불린 CH2 영역(예를 들면, 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인)이다. 예를 들면, 면역글로불린 CH2 영역은 234, 235, 236, 237 또는 238번 위치, 234 및 235번 위치, 234 및 236번 위치, 234 및 237번 위치, 234 및 238번 위치, 234 내지 236번 위치, 234, 235 및 237번 위치, 234, 236 및 238번 위치, 234, 235, 237, 및 238번 위치, 236 내지 238번 위치에서의 치환, 또는 234 내지 238번 위치에서 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산의 임의의 다른 조합을 포함할 수 있다. 또한, 또는 대안적으로, 변경된 CH2 영역은 234 내지 238번 위치, 예를 들면, 236 또는 237번 위치 중 하나에서 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4 또는 5개)의 아미노산 결실을 포함할 수 있지만 다른 위치는 치환된다. 위에서 나타난 돌연변이(들)은 항체-의존성 세포-매개된 세포독성(ADCC) 활성, 또는 변경된 CH2 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 이중이량체의 Fc 수용체-결합능을 감소시키거나 제거한다. 특정 양태에서, 234 내지 238번 위치 중 하나 이상에서 아미노산 잔기는 하나 이상의 알라닌 잔기로 치환되어 있다. 추가의 양태에서, 234 내지 238번 위치에서 아미노산 잔기 중 단지 하나만이 결실되지만, 234 내지 238번 위치에서 나머지 아미노산 중 하나 이상은 다른 아미노산(예를 들면, 알라닌 또는 세린)으로 치환될 수 있다.

특정의 다른 양태에서, CH2 도메인은 253, 310, 318, 320, 322, 및 331번 위치에서 하나 이상 아미노산 치환을 포함하는 변경된 면역글로불린 CH2 영역(예를 들면, 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인)이다. 예를 들면, 면역글로불린 CH2 영역은 253, 310, 318, 320, 322, 또는 331번 위치, 318 및 320번 위치, 318 및 322번 위치, 318, 320 및 322번 위치에서 치환, 또는 253, 310, 318, 320, 322, 및 331번 위치에서 2, 3, 4, 5 또는 6개 아미노산의 임의의 다른 조합을 포함할 수 있다. 위에서 나타난 돌연변이(들)은 변경된 CH2 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 이중이량체의 상보체-의존성 세포독성(CDC)을 감소시키거나 제거한다.

특정의 다른 양태에서, 297번 위치에서 아미노산 치환 외에, 변경된 CH2 영역(예를 들면, 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인)은 또한 234 내지 238번 위치에서 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 또는 5개)의 추가의 치환을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 면역글로불린 CH2 영역은 234 및 297번 위치, 234, 235, 및 297번 위치, 234, 236 및 297번 위치, 234 내지 236 및 297번 위치, 234, 235, 237 및 297번 위치, 234, 236, 238 및 297번 위치, 234, 235, 237, 238 및 297번 위치, 236 내지 238 및 297번 위치에서 치환, 또는 297번 위치 외에 234 내지 238번 위치에서 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 또한 또는 대안적으로, 변경된 CH2 영역은 234 내지 238번 위치, 예를 들면, 236번 위치 또는 237번 위치에서 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4 또는 5개)의 아미노산 결실을 포함할 수 있다. 추가의 돌연변이(들)은 항체-의존성 세포-매개된 세포독성(ADCC) 활성 또는 변경된 CH2 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 이중이량체의 Fc 수용체-결합능을 감소시키거나 제거한다. 특정 양태에서, 234 내지 238번 위치의 하나 이상에서 아미노산 잔기는 하나 이상의 알라닌 잔기로 치환된다. 추가의 양태에서, 234 내지 238번 위치에서 아미노산 잔기의 단지 하나만이 결실되는 반면 234 내지 238번 위치에서 나머지 아미노산 중 하나 이상은 다른 아미노산(예를 들면, 알라닌 또는 세린)으로 치환될 수 있다.

특정 양태에서, 234 내지 238번 위치에서 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 또는 5)의 아미노산 치환 외에, 본 기재내용의 융합 단백질내 돌연변이된 CH2 영역(예를 들면, 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인)은 상보체 고정에 관여하는 하나 이상의 위치(예를 들면, I253, H310, E318, K320, K322, 또는 P331 위치)에서 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5, 또는 6)의 추가의 아미노산 치환(예를 들면, 알라닌으로 치환)을 추가로 포함할 수 있다. 돌연변이된 면역글로불린 CH2 영역의 예는 234, 235, 237(존재할 경우), 318, 320 및 322번 위치에서 알라닌 치환된 인간 IgG1, IgG2, IgG4 및 마우스 IgG2a CH2 영역을 포함한다. 예시적인 돌연변이된 면역글로불린 CH2 영역은 L234, L235, G237, E318, K320, 및 K322(서열 번호 314)에서 알라닌 치환된 마우스 IGHG2c CH2 영역이다.

여전히 추가의 양태에서, 297번 위치에서 아미노산 치환 및 234 내지 238번 위치에서 추가의 결실(들) 또는 치환(들) 외에, 변경된 CH2 영역(예를 들면, 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인)은 253, 310, 318, 320, 322, 및 331번 위치에서 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 추가의 치환을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 면역글로불린 CH2 영역은 (1) 297번 위치에서 치환, (2) 234 내지 238번 위치에서 하나 이상 치환 또는 결실 또는 이의 조합, 및 1253, H310, E318, K320, K322, 및 P331번 위치에서 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5, 또는 6)의 아미노산 치환, 예를 들면, E318, K320 및 K322 위치에서 1, 2, 3개의 치환을 포함할 수 있다. 위에서-나타낸 위치에서 아미노산은 알라닌 또는 세린으로 치환될 수 있다.

특정 양태에서, 면역글로불린 CH2 영역 폴리펩타이드는: (i) 297번 위치의 아스파라긴에서 아미노산 치환 및 234, 235, 236 또는 237번 위치에서 하나의 아미노산 치환; (ii) 297번 위치의 아스파라긴에서 아미노산 치환 및 234 내지 237번 위치 중 2개에서 아미노산 치환; (iii) 297번 위치의 아스파라긴에서 아미노산 치환 및 234 내지 237번 위치 중 3개에서 아미노산 치환; (iv) 297번 위치의 아스파라긴에서 아미노산 치환, 234, 235 및 237번 위치에서 아미노산 치환, 및 236번 위치에서 아미노산 결실; (v) 234 내지 237번 위치 중 3개에서 아미노산 치환 및 318, 320 및 322번 위치에서 아미노산 치환; 또는 (vi) 234 내지 237번 위치 중 3개에서 아미노산 치환, 236번 위치에서 아미노산 결실, 및 318, 320 및 322번 위치에서 아미노산 치환을 포함한다.

297번 위치의 아스파라긴에서 아미노산 치환된 예시적인 변경된 면역글로불린 CH2 영역은: L234, L235, G237 및 N297에서 알라닌 치환되고 G236(서열 번호 325)에서 결실된 인간 IgG1 CH2 영역, V234, G236, 및 N297(서열 번호 326)에서 알라닌 치환된 인간 IgG2 CH2 영역, F234, L235, G237 및 N297에서 알라닌 치환되고 G236(서열 번호 322)이 결실된 인간 IgG4 CH2 영역, F234 및 N297(서열 번호 343)에서 알라닌 치환된 인간 IgG4 CH2 영역, L235 및 N297(서열 번호 344)에서 알라닌 치환된 인간 IgG4 CH2 영역, G236 및 N297(서열 번호 345)에서 알라닌 치환된 인간 IgG4 CH2 영역, 및 G237 및 N297(서열 번호 346)에서 알라닌 치환된 인간 IgG4 CH2 영역을 포함한다.

특정 양태에서, 위에서 기술한 아미노산 치환 외에, 변경된 CH2 영역(예를 들면, 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인)은 위에서 나타낸 위치 이외의 하나 이상의 위치에서 하나 이상의 추가의 아미노산 치환을 함유할 수 있다. 이러한 아미노산 치환은 보존적 또는 비-보존적 아미노산 치환일 수 있다. 예를 들면, 특정 양태에서, P233은 변경된 IgG2 CH2 영역에서 E233으로 변할 수 있다(참조: 예를 들면, 서열 번호 326). 또한 또는 대안적으로, 특정 양태에서, 변경된 CH2 영역은 하나 이상 아미노산 삽입, 결실, 또는 이들 둘다를 함유할 수 있다. 삽입(들), 결실(들) 또는 치환(들)은 면역글로불린 CH2 영역내 어느 곳, 예를 들면, 야생형 면역글로불린 CH2 영역의 N- 또는 C-말단에서 이루어져서 CH2 영역과 다른 영역(예를 들면, 결합 도메인 또는 면역글로불린 이종이량체화 도메인)의 힌지를 통한 연결로부터 생성될 수 있다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체내 변경된 CH2 영역은 야생형 면역글로불린 CH2 영역, 예를 들면, 야생형 인간 IgG1, IgG2, 또는 IgG4, 또는 마우스 IgG2a(예를 들면,IGHG2c)의 CH2 영역에 대해 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이러한 서열이다.

본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체내 변경된 면역글로불린 CH2 영역은 다양한 종(인간, 마우스, 랫트, 및 다른 포유동물 포함)으로부터 각종 면역글로불린 동형, 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, 및 IgD로부터 기원할 수 있다. 특정 양태에서, 본 기재내용의 융합 단백질내 변경된 면역글로불린 CH2 영역은 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4, 또는 마우스 IgG2a(예를 들면, IGHG2c)의 CH2 영역으로부터 기원할 수 있으며, 이의 서열은 서열 번호 115, 199, 201 및 320에 설정되어 있다.

특정 양태에서, 변경된 CH2 도메인은 235, 318, 320, 및 322번 위치에서 알라닌 치환(즉, L235A, E318A, K320A 및 K322A 치환된 인간 IgG1 CH2 도메인)(서열 번호 595)되고, 임의로 N297 돌연변이(예를 들면, 알라닌으로)된 인간 IgG1 CH2 도메인이다. 특정의 다른 양태에서, 변경된 CH2 도메인은 234, 235, 237, 318, 320 및 322번 위치에서 알라닌 치환(즉, L234A, L235A, G237A, E318A, K320A 및 K322A 치환된 인간 IgG1 CH2 도메인)(서열 번호 596)되고, 임의로 N297 돌연변이(예를 들면, 알라닌으로)된 인간 IgG1 CH2 도메인이다.

특정 양태에서, 변경된 CH2 도메인은 면역학적 활성을 향상시키는 당해 분야에 공지된 돌연변이, 예를 들면, ADCC, ADCP, CDC, 상보체 고정, Fc 수용체 결합, 또는 이의 임의의 조합을 갖는 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인이다.

본 기재내용의 이종이량체의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위를 형성할 수 있는 CH3 도메인은 다양한 종(인

간, 마우스, 랫트, 및 다른 포유동물 포함)의 특성의 면역글로불린 부류 또는 소부류(예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM)로부터의 야생형 면역글로불린 CH3 도메인 또는 이의 변경된 면역글로불린 CH3 도메인일 수 있다. 특정 양태에서, CH3 도메인은 야생형 인간 면역글로불린 CH3 도메인, 예를 들면, 서열 번호 116, 208 내지 210, 204 내지 207, 및 212에 각각 설정된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, 또는 IgM의 야생형 CH3 도메인이다. 특정 양태에서, CH3 도메인은 서열 번호 116에 설정된 바와 같은 야생형 인간 IgG1 CH3 도메인이다. 특정 양태에서, CH3 도메인은 변경된 인간 면역글로불린 CH3 도메인, 예를 들면, 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, 또는 IgM 항체의 야생형 CH3 도메인을 기초로 하거나 이로부터 기원한 변경된 CH3 도메인이다. 예를 들면, 변경된 CH3 도메인은 H433 및 N434 위치(EU 번호매김에 따라 번호매김된 위치)에서 1개 또는 2개의 돌연변이를 갖는 인간 IgG1 CH3 도메인일 수 있다. 이러한 위치에서 돌연변이는 상보체 고정에 포함될 수 있다. 특성의 다른 양태에서, 변경된 CH3 도메인은 인간 IgG1 CH3 도메인이나 F405 또는 Y407 위치에서 1 또는 2개의 아미노산 치환을 갖는 것일 수 있다. 이러한 위치에서 아미노산은 다른 CH3 도메인과의 상호작용에 수반된다. 특정 양태에서, 변경된 CH3 도메인은 이의 마지막 라이신이 결실된 변경된 인간 IgG1 CH3 도메인일 수 있다. 이러한 변경된 CH3 도메인의 서열은 서열 번호 761에 설정되어 있다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이중이량체는 소위 "놉스-인투-홀스(knobs-into-holes)" 돌연변이(참조: Marvin and Zhu, Acta Pharmacologica Sinica 26:649-58, 2005; Ridgway et al, Protein Engineering 9:617-21, 1966)를 포함하는 CH3 쌍을 포함한다. 보다 상세하게는, 돌연변이는 2개의 CH3 도메인 각각내로 도입됨으로써 CH3/CH3 연합에 요구되는 입체적 상보성은 이들 2개의 CH3 도메인을 폐지시켜 각각 서로 쌍을 이루도록 한다. 예를 들면, 폴리펩타이드 이중이량체의 단일쇄 폴리펩타이드내 CH3 도메인은 T366W 돌연변이(작은 아미노산을 보다 큰 아미노산으로 치환하는, "놉(knob)" 돌연변이)를 함유할 수 있으며, 폴리펩타이드 이중이량체의 다른 단일쇄 폴리펩타이드에서 CH3 도메인은 Y407A 돌연변이(큰 아미노산을 보다 작은 아미노산으로 치환하는 "홀(hole)" 돌연변이)를 함유할 수 있다. 다른 예시적인 놉스-인투 홀스 돌연변이는 (1) 하나의 CH3 도메인내 T366Y 돌연변이 및 다른 CH3 도메인내 Y407T, 및 (2) 하나의 CH3 도메인내 T366W 돌연변이 및 다른 CH3 도메인내 T366S, L368A 및 Y407V 돌연변이를 포함한다.

본 기재내용의 이중이량체의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위를 형성할 수 있는 CH4 도메인은 IgE 또는 IgM 분자로부터의 야생형 면역글로불린 CH4 도메인 또는 이의 변경된 면역글로불린 CH4 도메인일 수 있다. 특정 양태에서, CH4 도메인은 야생형 인간 면역글로불린 CH4 도메인, 예를 들면, 각각 서열 번호 213 및 214에 설정된 것으로서 인간 IgE 및 IgM 분자의 야생형 CH4 도메인이다. 특정 양태에서, CH4 도메인은 변경된 인간 면역글로불린 CH4 도메인, 예를 들면, 인간 IgE 또는 IgM 분자의 CH4 도메인을 기초로 하거나 이로부터 기원한 변경된 CH4 도메인이며, 이는 IgE 또는 IgM Fc 영역과 관련된 것으로 공지된 면역학적 활성을 증가시키거나 감소시키는 돌연변이를 갖는다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 이중이량체내 Fc 영역 고정 도메인 부위는 CH2, CH3 또는 CH4 도메인(즉, CH2, CH3 및 CH4로부터 선택된 하나 이상의 고정 소-도메인)의 조합을 포함한다. 예를 들면, Fc 영역 부위는 CH2 및 CH3 도메인 또는 CH3 및 CH4 도메인을 포함할 수 있다. 특성의 다른 양태에서, Fc 영역 부위는 2개의 CH3 도메인을 포함할 수 있으며, CH2 또는 CH4 도메인(즉, 단지 2개 이상의 CH3)을 포함하지 않을 수 있다. Fc 영역 부위를 형성하는 다수의 고정 소-도메인은 동일한 면역글로불린 분자, 또는 동일한 부류 또는 소부류 면역글로불린 분자로부터 기원할 수 있다. 특정 양태에서, Fc 영역 부위는 IgG CH2CH3(예를 들면, IgG1 CH2CH3, IgG2 CH2CH3, 및 IgG4 CH2CH3)일 수 있으며 인간(예를 들면, 인간 IgG1, IgG2, 및 IgG4) CH2CH3일 수 있다. 예를 들면, 특정 양태에서, Fc 영역 부위는 (1) 야생형 인간 IgG1 CH2 및 CH3 도메인, (2) N297A 치환(즉, CH2(N297A))된 인간 IgG1 CH2 및 야생형 인간 IgG1 CH3, 또는 (3) 인간 IgG1 CH2(N297A) 및 마지막 라이신이 결실된 변경된 인간 IgG1 CH3을 포함한다.

대안적으로, 다중 고정 소-도메인은 상이한 면역글로불린 분자, 또는 상이한 부류 또는 소부류 면역글로불린 분자를 기초로 하거나 이로부터 기원할 수 있다. 예를 들면, 특정 양태에서, Fc 영역 부위는 인간 IgM CH3 도메인과 인간 IgG1 CH3 도메인 둘다를 포함한다. Fc 영역 부위를 형성하는 다중 고정 소-도메인은 함께 직접 연결될 수 있거나 하나 이상(예를 들면, 약 2 내지 10개)의 아미노산을 통해 서로 연결될 수 있다.

예시적인 Fc 영역 부위는 서열 번호 305 내지 309, 321, 323, 341, 342, 및 762에 설정되어 있다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이중이량체의 단일쇄 폴리펩타이드 둘다의 Fc 영역 부위는 서로 동일하다. 특성의 다른 양태에서, 폴리펩타이드 이중이량체의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위는 이중이량체의 다른 단일

쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위와는 상이하다. 예를 들면, 하나의 Fc 영역 부위는 "늪" 돌연변이를 지닌 CH3 도메인을 함유할 수 있는 반면, 다른 Fc 영역 부위는 "홀" 돌연변이를 지닌 CH3 도메인을 함유할 수 있다.

힌지

본 기재내용에 따른 폴리펩타이드 이종이량체의 단일쇄 폴리펩타이드내에 함유된 힌지 영역은 (a) Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단 가까이[예를 들면, 동형, CH2 도메인에 대해 아미노 말단(여기서 Fc 영역 부위는 CH2CH3이다), 또는 CH3 도메인에 대해 아미노 말단(여기서 Fc 영역 부위는 CH3CH4이다)에 좌우됨]에 위치하거나, (b) 결합 도메인(예를 들면, scFv)과 면역글로불린 이종이량체화 도메인 사이에 삽입되어 이들을 연결하거나, (c) 면역글로불린 이종이량체화 도메인과 Fc 영역 부위(예를 들면, 여기서 Fc 영역 부위는 동형 또는 동형들에 좌우되어 CH2CH3 또는 CH3CH4이다) 사이에 삽입되어 이들을 연결하거나, (d) Fc 영역 부위와 결합 도메인 사이에 삽입되어 이들을 연결하거나, (e) 폴리펩타이드의 아미노 말단에서, 또는 (f) 단일쇄 폴리펩타이드의 카복실 말단에 위치한다. 본원에 기술된 바와 같은 힌지 영역을 포함하는 단일쇄 폴리펩타이드는 상이한 단일쇄 융합 폴리펩타이드와 연합하여 본원에 제공된 폴리펩타이드 이종이량체를 형성할 수 있을 것이며, 형성된 폴리펩타이드 이종이량체는 이의 표적 특이성 또는 이의 특이적인 표적 결합 친화성을 보유하는 결합 도메인을 함유할 것이다.

특정 양태에서, 다른 단일쇄 폴리펩타이드와 폴리펩타이드 이종이량체를 형성하는 단일쇄 폴리펩타이드내에 존재하는 힌지는 면역글로불린 힌지 영역, 예를 들면 야생형 면역글로불린 힌지 영역 또는 이의 변경된 면역글로불린 힌지 영역일 수 있다.

특정 양태에서, 힌지는 야생형 인간 면역글로불린 힌지 영역(예를 들면, 서열 번호 215 내지 221에 설정된 것으로서 인간 면역글로불린 힌지 영역)이다. 특정의 다른 양태에서, 하나 이상의 아미노산 잔기는 야생형 면역글로불린 힌지 영역의 아미노- 또는 카복시-말단에서 융합 단백질 작제물 설계의 일부로서 가해질 수 있다. 예를 들면, 힌지 아미노-말단에서 추가의 접합 아미노산 잔기는 "RT", "RSS", "TG", 또는 "T"일 수 있거나, 힌지 카복시-말단에서 "SG"일 수 있거나, 힌지 결실은 카복실 말단에 가해진 "SG"를 갖는 Δ P와 같이 첨가와 결합될 수 있다.

특정 양태에서, 힌지는 변경된 면역글로불린 힌지이며, 여기서 야생형 면역글로불린 힌지 영역내 하나 이상의 시스테인 잔기는 하나 이상의 다른 아미노산 잔기(예를 들면, 세린 또는 알라닌)로 치환된다. 예를 들면, 힌지는 서열 번호 667에 설정된 것으로서 야생형 인간 IgG1 힌지를 기초로 하거나 이로부터 기원한 변경된 면역글로불린 힌지일 수 있으며, 이는 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지 상부 힌지 영역(EPKSCDKTHT, 서열 번호 227) 및 코어 힌지 영역(CPPCP, 서열 번호 228)을 포함한다. 예시적인 변경된 면역글로불린 힌지는 1, 2 또는 3개의 상이한 아미노산 잔기(예를 들면, 세린 또는 알라닌)에 의해 치환된 야생형 인간 IgG1 힌지에서 발견된 1, 2 또는 3개의 시스테인 잔기를 갖는 면역글로불린 인간 IgG1 힌지 영역을 포함한다. 변경된 면역글로불린 힌지는 또한 다른 아미노산(예를 들면, 세린 또는 알라닌)으로 치환된 프롤린을 추가로 가질 수 있다. 예를 들면, 위에서 기술한 변경된 인간 IgG1 힌지는 다른 아미노산 잔기(예를 들면, 세린, 알라닌)로 치환된 야생형 인간 IgG1 힌지 영역의 3개의 시스테인에 대해 카복실 말단으로 위치한 프롤린을 추가로 가질 수 있다. 하나의 양태에서, 코어 힌지 영역의 프롤린은 치환되지 않는다. 예시적인 변경된 면역글로불린 힌지는 서열 번호 229 내지 240, 255, 664 내지 677, 및 748 내지 759에 설정되어 있다. 변경된 IgG1 힌지의 예는 변경된 인간 IgG1 힌지이며, 여기서 제1의 시스테인은 세린으로 치환된다. 이러한 변경된 IgG1 힌지의 서열은 서열 번호 664에 설정되어 있으며, "인간 IgG1 SCC-P 힌지" 또는 "SCC-P 힌지"로서 언급된다. 특정 양태에서, 하나 이상 아미노산 잔기(예를 들면, "RT", "RSS", 또는 "T")는 돌연변이된 면역글로불린 힌지 영역의 아미노- 또는 카복시-말단에 융합 단백질 작제물 설계의 일부로서 가해질 수 있다.

특정 양태에서, 힌지 폴리펩타이드는 야생형 면역글로불린 힌지 영역, 예를 들면, 야생형 인간 IgG1 힌지, 야생형 인간 IgG2 힌지, 또는 야생형 인간 IgG4 힌지에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하거나 이러한 서열이다.

추가 양태에서, 다른 단일쇄 폴리펩타이드와 폴리펩타이드 이종이량체를 형성하는 단일쇄 폴리펩타이드내 힌지는 면역글로불린 힌지를 기초로 하지 않거나 이로부터 기원하지 않는다(즉, 야생형 면역글로불린 힌지 또는 변경된 면역글로불린 힌지는 아니다). 이러한 유형의 비-면역글로불린계 힌지는 폴리펩타이드 이종이량체를 형성하는 단일쇄 폴리펩타이드의 카복실 말단 상에서 또는 근처에서 사용될 수 있다(예를 들면, Fc 영역 부위의

카복실 말단에 위치할 수 있다). 이러한 힌지의 예는 제II형 C-렉틴 또는 CD 분자의 인터도메인(interdomain) 또는 스탁 영역(stalk region)의 약 5 내지 약 150개 아미노산의 펩타이드, 예를 들면, 약 8 내지 25개 아미노산의 펩타이드 및 약 7 내지 18개 아미노산의 펩타이드, 및 이의 유도체를 포함한다.

제II형 C-렉틴 또는 CD 분자의 "인터도메인 또는 스탁 영역"은 C-형 렉틴-유사 도메인(CTLD; 예를 들면, 천연의 킬러 세포 수용체의 CTLD과 유사함) 및 막관통 도메인 사이에 위치한 제II형 C-렉틴 또는 CD 분자의 세포외 도메인의 일부를 말한다. 예를 들면, 인간 CD94 분자[진뱅크(GenBank) 수탁 번호 제AAC50291.1호, PRI 1995년 11월 30일]에서, 세포외 도메인은 아미노산 잔기 34 내지 179에 상응하는 반면, CTLD는 아미노산 잔기 61 내지 176에 상응한다. 따라서, 인간 CD94 분자의 인터도메인 또는 스탁 영역은 막과 CTLD 사이에서 발견되는, 아미노산 잔기 34 내지 60번을 포함한다(참조: Boyington et al., *Immunity* 10:75, 1999; for descriptions of other stalk regions, see also Beavil et al., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 89:753, 1992; 및 Figdor et al., *Nature Rev. Immunol.* 2:77, 2002). 이러한 제II형 C-렉틴 또는 CD 분자는 또한 스탁 영역과 막관통 영역 또는 CTLD 사이에 6 내지 10개의 접합 아미노산을 가질 수 있다. 다른 예에서, 233개 아미노산 인간 NKG2A 단백질(진뱅크 수탁 번호 제P26715.1호, PRI 2010년 6월 15일)은 아미노산 71 내지 93번 범위의 막관통 도메인 및 아미노산 94 내지 233번 범위의 세포외 도메인을 포함한다. CTLD는 아미노산 119 내지 231번으로 구성되고, 스탁 영역은 5개의 연결 및 2개의 아미노산에 의해 플랭킹(flanking)된 아미노산 99 내지 116번을 포함한다. 다른 제II형 C-렉틴 또는 CD 분자, 및 이들의 세포외 리간드-결합 도메인, 인터도메인 또는 스탁 영역, 및 CTLD는 당해 분야에 공지되어 있다(참조: 예를 들면, 인간 CD23, CD69, CD72, NKG2A 및 NKG2D 및 이들의 설명 각각의 경우, 진뱅크 수탁번호 제NP 001993.2호; AAH07037.1, PRI 2006년 7월 15일; 제NP 001773.1호, PRI 2010년 6월 20일; 제AAL65234.1호, PRI 2002년 1월 17일, 및 제CAA04925.1호, PRI 2006년 11월 14일).

제II형 C-렉틴 또는 CD 분자의, 인터도메인 또는 스탁 영역의 "유도체", 또는 이의 단편은 약 8 내지 약 150개 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 야생형 제II형 C-렉틴 또는 CD 분자의 스탁 영역의 1, 2, 또는 3개의 아미노산은 결실, 삽입, 치환 또는 이의 임의의 조합을 가지는데, 예를 들면, 하나 이상의 변화는 치환이거나 하나 이상의 돌연변이는 단지 하나의 결실을 포함한다. 추가의 양태에서, 인터도메인 또는 스탁 영역의 유도체는 NKG2A, NKG2D, CD23, CD64, CD72, 또는 CD94의 약 8 내지 약 20개 아미노산으로부터 기원한 것들과 같은, 야생형 인터도메인 또는 스탁 영역 서열과 비교하여 단백질분해적 절단에 대해 보다 더 내성이다.

특정 양태에서, 인터도메인 또는 스탁 영역 힌지는 7 내지 18개의 아미노산을 가지며  $\alpha$ -나선 코일드 코일(coiled coil) 구조를 형성할 수 있다. 특정 양태에서, 인터도메인 또는 스탁 영역 힌지는 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 시스테인을 함유한다. 예시적인 인터도메인 또는 스탁 영역 힌지는 인터도메인 또는 스탁 영역의 펩타이드 단편, 예를 들면, 서열 번호: 241 내지 244, 716 및 601에 설정된 것으로서, CD69, CD72, CD94, NKG2A 및 NKG2D의 스탁 영역으로부터의 10 내지 150개 아미노산 단편이다. 추가의 예시적인 스탁 영역 또는 인터도메인 힌지는 서열 번호 78, 734 내지 737, 742 내지 747, 및 766 내지 790에 설정된 것들을 포함한다.

폴리펩타이드 이중이량체의 단일쇄 폴리펩타이드에 사용될 수 있는 대안적인 힌지는 면역글로불린 V-유사 또는 면역글로불린 C-유사 도메인을 연결하는 세포 표면 수용체 중 일부(인터도메인 영역)로부터 기원한다. 세포 표면 수용체가 다중 Ig V-유사 도메인을 직렬구조로 함유하는 Ig V-유사 도메인들 사이의 영역 및 세포 표면 수용체가 다중 직렬 Ig C-유사 영역을 함유하는 Ig C-유사 도메인들 사이의 영역이 또한 폴리펩타이드 이중이량체의 단일쇄 폴리펩타이드에 유용한 힌지로서 고려된다. 특정 양태에서, 세포 표면 수용체 인터도메인 영역으로 구성된 힌지 서열은 천연적으로 존재하거나 첨가된 모티프, 예를 들면, 하나 이상의 이황화물 결합을 부여하여 폴리펩타이드 이중이량체 형성을 안정화시키는 IgG 코어 힌지 서열을 추가로 포함할 수 있다. 힌지의 예는 CD2, CD4, CD22, CD33, CD48, CD58, CD66, CD80, CD86, CD150, CD166, 및 CD244의 Ig V-유사 및 Ig C-유사 영역 사이에 인터도메인 영역을 포함한다.

특정 양태에서, 힌지 서열은 약 5 내지 150개 아미노산, 5 내지 10개 아미노산, 10 내지 20개 아미노산, 20 내지 30개 아미노산, 30 내지 40개 아미노산, 40 내지 50개 아미노산, 50 내지 60개 아미노산, 5 내지 60개 아미노산, 5 내지 40개 아미노산, 8 내지 20개 아미노산, 또는 10 내지 15개 아미노산을 갖는다. 힌지는 주로 굴곡성일 수 있으나, 또한 보다 단단한 특징을 제공할 수 있거나 최소한의  $\beta$ -시이트 구조를 갖는 주로  $\alpha$ -나선 구조를 함유할 수 있다. 힌지의 길이 또는 서열은, 힌지가 직접 또는 간접적으로(다른 영역 또는 도메인, 예를 들면, 면역글로불린 이중이량체화 도메인을 통해) 연결된 결합 도메인의 결합 친화성 및 또한, 힌지가 직접 또는 간접적으로 연결된 Fc 영역 부위의 하나 이상의 활성(참조: 실시예 9 및 10)에 영향을 미칠 수 있다.

특정 양태에서, 힌지 서열은 혈장 및 혈청 속에서 안정하며 단백질분해적 절단에 대해 내성이다. IgG1 상부 힌



지 영역에서 제1의 라이신은 돌연변이되어 단백질분해적 절단을 최소화시킬 수 있는데, 예를 들면, 라이신은 메티오닌, 트레오닌, 알라닌 또는 글리신으로 치환될 수 있거나, 결실된다(참조: 예를 들면, RT와 같은 아미노 말단에서 연결 아미노산을 포함할 수 있는 서열 번호 379 내지 434).

일부 양태에서, 힌지 서열은 천연적으로 존재하거나 첨가된 모티프, 예를 들면, 이황화물 결합 또는 다중 이황화물 결합을 형성함으로써 분자의 카복시-말단을 안정화시키는 능력을 부여하는 면역글로불린 힌지 코어 구조 CPPCP(서열 번호 228)를 함유할 수 있다. 다른 양태에서, 힌지 서열은 하나 이상의 글리코실화 부위를 함유할 수 있다.

변경된 면역글로불린 힌지를 포함하는 예시적인 힌지는 서열 번호 379 내지 434, 618 내지 749, 및 763 내지 791에 설정되어 있다.

특정 양태에서, 본 기재내용에 따른 폴리펩타이드 이중이량체의 단일쇄 폴리펩타이드는 하나 이상의 힌지를 포함한다. 예를 들면, 2개의 결합 도메인을 갖는 단일쇄 폴리펩타이드는, 이중 하나가 아미노 말단에 존재하고 다른 것이 카복실 말단에 존재하는 2개의 힌지를 가질 수 있다. 하나의 힌지는 직접 또는 간접적으로(예를 들면, 면역글로불린 이중이량체화 도메인을 통해) 아미노 말단에서 또는 근처에서 결합 도메인에 연결될 수 있으며, 다른 힌지는 카복실 말단에서 또는 근처에서 다른 결합 도메인에 연결(예를 들면, 간접적으로 연결)될 수 있다. 특정 양태에서, 단일쇄 폴리펩타이드가 단지 하나의 결합 도메인을 가지는 경우에서조차, 이는 예를 들면, 이의 아미노 또는 카복실 말단에서 하나 이상의 힌지를 가질 수 있다. 이러한 힌지는 하나 이상의 쇠간(interchain) 이황화물 결합을 형성하는 것과 같이, 이중이량체의 다른 쇠내에서 상응하는 힌지와 상호작용하여 2개의 쇠의 이중이량체화를 촉진하거나 향상시킬 수 있다. 폴리펩타이드 이중이량체의 SCP-I의 힌지(H-I)는, H-I 및 H-II가 이들 각각의 단일쇄 폴리펩타이드의 Fc 영역 부위의 동일한 말단에 위치하는 경우 이중이량체의 SCP-II의 힌지(H-II)에 "상응한다". 예를 들면, 폴리펩타이드 이중이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지 제1 쇠 폴리펩타이드는 제1의 결합 도메인, CH1, 힌지, CH2, 및 CH3를 포함하고, 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지 제2의 쇠 폴리펩타이드는 Cκ, 제1의 힌지, CH2, CH3, 제2의 힌지, 및 제2의 결합 도메인을 포함한다. 제1 쇠내 힌지는 제2 쇠의 제1의 힌지에 "상응하는" 것으로 고려될 수 있는데, 이는, 둘다가 이들이 연결된 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이기 때문이다.

폴리펩타이드 이중이량체의 단일쇄 폴리펩타이드가 이의 카복실 말단에서 또는 근처에서 결합 도메인을 포함하는 특정한 양태에서, 힌지는 단일쇄 폴리펩타이드의 다른 부위(예를 들면, Fc 영역 부위 또는 면역글로불린 이중이량체화 도메인)와 결합 도메인을 연결시키기 위해 존재할 수 있다. 하나의 양태에서, 이러한 힌지는 비-면역글로불린 힌지(즉, 야생형 면역글로불린 힌지에 기초하지 않거나 이로부터 기원하지 않는 힌지)이고 제II형 C-렉틴 또는 CD 분자의 스톱 영역, 세포 표면 수용체, 또는 이의 유도체 또는 기능성 변이체의 IgV-유사 또는 IgC-유사 도메인을 연결하는 인터도메인 영역일 수 있다. 때때로 "역-말단(back-end)" 힌지로 언급된 예시적인 카복실 말단 힌지는 서열 번호 78, 734 내지 737, 742 내지 747, 및 766 내지 790에 설정된 것들을 포함한다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이중이량체의 하나의 단일쇄 폴리펩타이드의 힌지는 이중이량체의 다른 단일쇄 폴리펩타이드의 상응하는 힌지와 동일하다. 특정의 다른 양태에서, 하나의 쇠의 힌지는 다른 쇠의 것과는(이들의 길이 또는 서열에 있어서) 상이하다. 상이한 쇠내 상이한 힌지는, 힌지가 연결된 결합 도메인의 결합 친화성의 상이한 조작을 허용함으로써, 이중이량체가 다른 결합 도메인의 표적에 걸쳐 하나의 결합 도메인의 표적에 우선적으로 결합할 수 있도록 한다. 예를 들면, 특정 양태에서, 폴리펩타이드 이중이량체는 하나의 쇠내에 CD3 또는 TCR 결합 도메인을 가지며 다른 쇠내에 종양 항원 결합 도메인을 갖는다. 2개의 쇠내에 2개의 상이한 힌지를 가짐으로써 이중이량체가 우선 종양 항원에 결합하도록 할 수 있으며, 이후에 CD3 또는 TCR 분자에 두번째로 결합하도록 할 수 있다. 따라서, 이중이량체는 CD3<sup>+</sup> T 세포를 종양 항원을 수반하는 종양 세포로 보충할 수 있으며, 이는 궁극적으로 종양 세포에 손상을 입히거나 이를 파괴할 수 있다.

#### 다른 성분 또는 변형

특정 양태에서, 다른 단일쇄 폴리펩타이드와 이중이량체를 형성하는 단일쇄 폴리펩타이드는 하나 이상의 추가의 도메인 또는 영역을 함유할 수 있다. 이러한 추가의 영역은 발현된 단일쇄 폴리펩타이드의 분비를 위해 아미노-말단에서 리더(leader) 서열(또는 "단일 펩타이드"로 언급됨)일 수 있다. 본 기재내용의 예시적인 리더 펩타이드는 천연 리더 서열 또는 서열 번호 110 및 111에 설정된 것들과 같은 다른 것들을 포함한다.

추가의 영역은 또한 단일쇄 폴리펩타이드를 확인하거나 정제하기 위한 카복시-말단에서의 서열(예를 들면, 검출 또는 정제용 에피토프 태그, 예를 들면, 히스티딘 태그, 바이오틴, FLAG<sup>®</sup> 에피토프, 또는 이의 임의의 조합)일

수 있다.

추가된 임의의 영역은, 본 기재내용의 단일쇄 폴리펩타이드용 작제물 설계 또는 특이적인 발현 시스템의 사용으로부터 생성될 수 있는, 길이가 1 내지 약 10개인 아미노산(예를 들면, 약 2 내지 5개의 아미노산)인 추가된 아미노산 잔기("연결 아미노산" 또는 "연결 아미노산 잔기"로 언급됨)일 수 있다. 이러한 추가된 아미노산 잔기(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 추가된 아미노산)는 단일쇄 폴리펩타이드의 다양한 영역 또는 도메인 사이, 예를 들면, 결합 도메인과 면역글로불린 이중이량체화 도메인 사이, 면역글로불린 이중이량체화 도메인과 힌지 사이, 힌지와 Fc 영역 부위 사이, Fc 영역 부위의 도메인 사이(예를 들면, CH2와 CH3 도메인 사이 또는 2개의 CH3 도메인 사이), 결합 도메인과 힌지 사이, Fc 영역 부위와 면역글로불린 이중이량체화 도메인 사이, 또는 가변 도메인과 링커 사이에 존재할 수 있다. 힌지에 대한 예시적인 연결 아미노산 아미노-말단은 RDQ(서열 번호 598), RT, SS, SASS(서열 번호 599) 및 SSS(서열 번호 600)를 포함한다. 힌지에 대한 예시적인 연결 아미노산 카복시-말단은 아미노산 SG를 포함한다. 추가된 예시적인 연결 아미노산은 SR을 포함한다.

특정 양태에서, 연결 아미노산은 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 Fc 영역 부위와 면역글로불린 이중이량체화 도메인(CH1 또는 CL) 사이에 존재한다. 이들 연결 아미노산은, 이들이 CH3의 C-말단과 CH1 또는 CL의 N-말단 사이에 존재하는 경우, 또한 "CH3와 CH1 또는 CL 사이의 링커"로 언급된다. 이러한 링커는, 길이가 약 2 내지 12일 수 있다. 특정 양태에서, Fc 영역 부위는, 인간 IgG1 CH3의 C-말단 라이신 잔기가 결실된 인간 IgG1 CH2 및 CH3 도메인을 포함한다. CH3과 CH1 사이의 예시적인 링커는 서열 번호 847 내지 849에 설정된 것들을 포함한다. CH3와 C<sub>K</sub> 사이의 예시적인 링커는 서열 번호 850 내지 852에 설정된 것들(여기서 링커내 카복실 말단 아르기닌은 대안적으로 C<sub>K</sub>의 제1의 아르기닌으로 고려될 수 있다)을 포함한다. 특정 양태에서, 이러한 링커 또는 링커 쌍(예를 들면, 이중이량체의 단일쇄 폴리펩타이드내 CH3-CH1 링커로서 서열 번호 847 및 이중이량체의 다른 단일쇄 폴리펩타이드내 CH3-C<sub>K</sub> 링커로서 서열 번호 850; CH3-CH1 링커로서 서열 번호 848 및 CH3-C<sub>K</sub> 링커로서 서열 번호 851; 및 CH3-CH1 링커로서 서열 번호 849 및 CH3-C<sub>K</sub> 링커로서 서열 번호 852)의 존재는 서열 번호 846(여기서 CH3의 마지막 라이신은 링커의 부분으로서 포함된다)에 설정된 바와 같은 참조 링커의 존재와 비교하여 이중이량체의 단일쇄 폴리펩타이드 둘다에서 이중이량체의 생산을 개선시킨다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체의 면역글로불린 Fc 영역(예를 들면, CH2, CH3, 및/또는 CH4 영역)은 면역글로불린 참조 서열에 대하여 변경된 글리코실화 양식을 가질 수 있다. 예를 들면, 다양한 유전 기술 중 임의의 것을 사용하여 CH2 도메인(EU 번호매김)의 N297와 같이, 글리코실화 부위를 형성하는 하나 이상 특수 아미노산 잔기를 변경시킬 수 있다[참조: Co et al.(1993) Mol. Immunol. 30: 1361; Jacquemon et al.(2006) J. Thromb. Haemost. 4: 1047; Schuster et al.(2005) Cancer Res. 65:7934; Warnock et al.(2005) Biotechnol. Bioeng. 92:831]. 대안적으로 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체를 생산하는 숙주 세포를 가공하여 변경된 글리코실화 양식을 생산할 수 있다. 예를 들어, 당해 분야에 공지된 하나의 방법은 ADCC를 증가시키는 양분되고, 푸코실화되지 않은 변이체 형태의 변경된 글리코실화를 제공한다. 변이체는 올리고사카라이드를 변형시키는 효소를 함유하는 숙주 세포내에서의 발현으로부터 생성된다. 대안적으로, 업체(BioWa/Kyowa Hakko)의 POTELLIGENT<sup>®</sup> 기술은 본 기재내용에 따라 글리코실화된 분자의 푸코즈 함량을 감소시키는 것으로 고려된다. 하나의 공지된 방법에서, GDP-푸코즈의 생산을 통해, 면역글로불린 Fc 영역의 글리코실화 양식을 변경시키는 제조합체 면역글로불린 생산을 위한 CHO 숙주 세포가 제공된다.

대안적으로, 화학 기술을 사용하여 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체의 글리코실화 양식을 변경시킨다. 예를 들면, 각종 글리코시다제 및/또는 만노시다제 억제제는 ADCC 활성을 증가시키고, Fc 수용체 결합을 증가시키며, 글리코실화 양식을 변경시키는 하나 이상의 바람직한 효과를 제공한다. 특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체를 발현하는 세포를, 탄수화물 개질제를 당해 숙주 세포에 의해 생산된 면역당단백질 분자의 ADCC를 증가시키는 농도로 포함하는 배양 배지 속에서 성장시키며, 여기서 상기 탄수화물 개질제는 800 μM 미만의 농도이다. 하나의 양태에서, 이들 폴리펩타이드 이중이량체를 발현하는 세포는 카스타노스페르민(castanospermine) 또는 키푸넨신(kifunensine), 예를 들면, 100 내지 800 μM, 예를 들면, 100 μM, 200 μM, 300 μM, 400 μM, 500 μM, 600 μM, 700 μM, 또는 800 μM의 농도의 카스타노스페르민을 함유하는 배양 배지 속에서 성장시킨다. 카스타노스페르민과 같은 탄수화물 개질제를 사용하여 글리코실화를 변경시키는 방법은 미국 특허 제7,846,434호 또는 PCT 공보 제WO 2008/052030호에 제공된다.

#### 구조적 정렬 및 예시적인 이중이량체

본 발명에 따른 폴리펩타이드 이중이량체를 형성시키기 위해, 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 설계하여 제1의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역글로불린 이중이량체화 도메인이 적절히 정렬되어 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 면역

글로불린 이중이량체화 도메인과 상호작용하도록 한다. 특정 양태에서, 이중이량체는 제2의 면역글로불린 이중이량체화 도메인 쌍을 포함함으로써 2개 쇠의 이중이량체화를 촉진시키거나 향상시킬 수 있다. 특정 양태에서, 2개의 면역글로불린 이중이량체화 도메인 사이의 상호작용 외에, 제1의 쇠내 Fc 영역 부위(예를 들면, CH3 도메인)은 제2의 쇠내 Fc 영역과 상호작용하여 이중이량체화(예를 들면, 2개의 야생형 CH3 도메인 사이에 또는 "냅스-인투-홀스" 돌연변이를 가진 CH3 도메인 쌍 사이에서의 상호작용을 통해)를 향상시킨다. 또한, 특정 양태에서, 제1의 쇠내 힌지(예를 들면, 서열 번호 664에 설정된 것으로서 2개의 시스테인 잔기를 지닌 변경된 인간 IgG1 힌지)는 제2의 쇠내 힌지(예를 들면, 서열 번호 664에 설정된 것과 동일한 변경된 인간 IgG1 힌지)와 상호작용하여, 예를 들면, 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드 사이의 상호작용을 추가로 강화시켜서 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체를 형성할 수 있는 이황화물 결합을 형성할 수 있다. 또한, 특정 양태에서, 제1 및 제2의 쇠는 제2의 힌지 쌍(예를 들면, 2개의 쇠의 카복실 말단에서)을 포함함으로써 2개의 쇠 사이의 상호작용을 추가로 향상시킬 수 있다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체는 2개의 결합 도메인(BD1 및 BD2)을 포함하며, 여기서 결합 도메인은 2개의 상이한 표적 분자에 결합한다. 특정 양태에서, 2개의 결합 도메인(BD 1 및 BD2)는 둘다 면역글로불린 이중이량체화 도메인(HD-I) 및 BD1과 BD2 사이에 배치된 Fc 영역 부위(FRP-1)를 지닌 SCP-I 상의 둘다에 존재한다. 특정의 다른 양태에서, 제1의 결합 도메인(BD1)은 SCP-I 위에 있고 제2의 결합 도메인(BD2)은 SCP-II 위에 있다. 특정 양태에서, BD1과 BD2는 둘다 SCP-I 및 SCP-II 각각의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이다. 특정의 다른 양태에서, BD1은 SCP-I의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이고 BD2는 SCP-II의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이다. 특정의 다른 양태에서, BD1은 SCP-I의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이고 BD2는 SCP-II의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이다. 특정의 다른 양태에서, BD1과 BD2 둘다는 SCP-I 및 SCP-II 각각의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이중이량체는 3개의 결합 도메인(BD1, BD2 및 BD3)을 포함하며, 여기서 결합 도메인은 2개 또는 3개의 상이한 표적 분자에 결합한다. 예를 들면, BD1, BD2, 및 BD3 각각은 상이한 표적에 결합하거나, BD1 및 BD2는 제1의 표적에 결합하는 반면 BD3는 제2의 표적에 결합하거나, BD1 및 BD3은 제1의 표적에 결합하는 반면 BD2는 제2의 표적에 결합하거나, BD2 및 BD3는 제1의 표적에 결합하는 반면 BD1은 제2의 표적에 결합한다. 특정 양태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인 및 Fc 영역 부위는 SCP-I 위의 BD1과 BD2 사이에 배치되며, BD3가 SCP-II의 Fc 영역 부위에 대해 아미노 말단이다. 추가의 양태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인 및 Fc 영역 부위는 SCP-II 상의 BD1과 BD2 사이에 배치되며, BD3은 SCP-I의 Fc 영역 부위에 대해 카복실 말단이다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이중이량체는 4개의 결합 도메인(BD1, BD2, BD3 및 BD4)을 포함하며, 여기서 결합 도메인은 2 내지 4개의 상이한 표적 분자에 결합한다. 특정 양태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인 및 SCP-I의 Fc 영역 부위는 BD1과 BD2 사이에 배치되며, 면역글로불린 이중이량체화 도메인 및 SCP-II의 Fc 영역 부위는 BD3와 BD4 사이에 배치된다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이중이량체는 5개의 결합 도메인(BD1, BD2, BD3, BD4 및 BD5)을 포함하며, 여기서 결합 도메인은 2 내지 4개의 상이한 표적 분자에 결합한다. 특정 양태에서, SCP-I은 3개의 결합 도메인(BD1, BD2 및 BD3)을 포함하고, SCP-II는 2개의 결합 도메인(BD4 및 BD5)을 포함한다. 추가의 양태에서, BD1 및 BD2는 예를 들면, SCP-I 또는 SCP-II의 카복실(또는 아미노) 말단에 위치한 BD3와 함께 SCP-I의 아미노(또는 카복실) 말단에서 서로에 대해 직렬로 연결(직접적으로 또는 약 2 내지 8개의 아미노산의 펩타이드 링커를 통해)될 수 있으며, 여기서 BD4 및 BD5는, BD3가 SCP-I 위에 존재하는 경우, SCP-II 위에 존재하거나, BD4 또는 BD5는, BD3이 SCP-II 위에 존재하는 경우 SCP-I 위에 존재한다.

여전히 추가의 양태에서, 폴리펩타이드 이중이량체는 6개의 결합 도메인(BD1-BD6)을 포함한다. 특정 양태에서, SCP-I 및 SCP-II 각각은 3개의 결합 도메인(예를 들면, SCP-I 위의 BD1-BD3, 및 SCP-II 위의 BD4-BD6)을 포함한다. 이러한 양태에서, 예를 들면, BD1 및 BD2는 직렬 구조로 연결되어 SCP-I 아미노(또는 카복실) 말단에 위치할 수 있으며, BD3은 SCP-I 카복실(또는 아미노) 말단에 위치할 수 있다. 유사하게, BD4 및 BD5는 직렬 구조로 연결될 수 있으며 SCP-II 아미노(또는 카복실) 말단에 위치할 수 있고, BD6은 SCP-II 카복실(또는 아미노) 말단에 위치할 수 있다. 특정의 다른 양태에서, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드(SCP-I)는 4개의 결합 도메인(BD1-BD4)을 포함하며 제2의 단일쇄 폴리펩타이드(SCP-II)는 2개의 결합 도메인(BD5 및 BD6)을 포함한다. 이러한 양태에서, BD1 및 BD2는 직렬 구조로 존재할 수 있으며 SCP-I의 카복실 말단에서 또는 근처에 위치할 수 있고, BD3 및 BD4는 직렬 구조로 연결될 수 있으며 SCP-I의 카복실 말단에서 또는 근처에서 위치할 수 있으며, BD5 및

BD6은 각각 SCP-II의 아미노 및 카복실 말단에서 또는 근처에 위치할 수 있다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 7개의 결합 도메인(BD 1-BD7)을 포함한다. 이러한 양태에서, SCP-I은 4개의 결합 도메인(BD1-BD4)을 포함할 수 있고, SCP-II는 다른 3개의 결합 도메인(BD5-BD7)을 포함할 수 있다. 예를 들면, BD1 및 BD2는 직렬 구조로 연결될 수 있고 SCP-I의 아미노 말단에 또는 근처에 위치할 수 있으며, BD3 및 BD4는 직렬 구조로 연결될 수 있고 SCP-II의 카복실 말단에 또는 근처에 위치할 수 있다. BD5 및 BD6는 직렬 구조로 연결될 수 있고 SCP-II의 아미노(카복실) 말단에 또는 근처에 위치할 수 있고, 및 BD7은 SCP-II의 카복실(또는 아미노) 말단에 또는 근처에 위치할 수 있다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 8개의 결합 도메인(BD1-BD8)을 포함한다. 이러한 양태에서, 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드는 각각 4개의 결합 도메인을 포함할 수 있다. 각각의 쇠에서, 2개의 결합 도메인은 아미노 말단에서 또는 근처에 위치할 수 있고 다른 2개의 결합 도메인은 카복실 말단에서 또는 근처에서 위치한다.

각종 성분들이 배열되어 본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체를 형성하는 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드를 제조하는 방법의 기술을 단순화하기 위해, 예시적인 양태 (1) 내지 (5)에서의 정렬을 하기 제공하며, 여기서 단지 2개의 결합 도메인이 각각의 이종이량체내에 포함된다.

양태 (1)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 제1의 결합 도메인, CH1 영역, 힌지, 및 Fc 영역 부위를 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 제2의 결합 도메인, CL 영역(예를 들면, C<sub>K</sub>, C<sub>L</sub>), 힌지, 및 Fc 영역 부위를 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (2)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 제1의 결합 도메인, 힌지, Fc 영역 부위, 및 CH1 영역을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 제2의 결합 도메인, 힌지, Fc 영역 부위, 및 CL 영역을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (3)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 제1의 결합 도메인, CH1 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 및 제2의 CH1 영역을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 제2의 결합 도메인, CL 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 및 제2의 CL 영역을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (4)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 제1의 결합 도메인, CH1 영역, 제2의 CH1 영역, 힌지, 및 Fc 영역 부위를 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 제2의 결합 도메인, CL 영역, 제2의 CL 영역, 힌지 및 Fc 영역 부위를 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (5)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 제1의 결합 도메인, 힌지, Fc 영역 부위, CH1 영역, 및 제2의 CH1 영역을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 제2의 결합 도메인, 힌지, Fc 영역 부위, CL 영역 및 제2의 CL 영역을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (6)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, CH1 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 제2의 힌지, 및 제1의 결합 도메인을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 CL 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 제2의 힌지, 및 제2의 결합 도메인을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (7)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드로부터 형성된다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 힌지, Fc 영역 부위, CH1 영역, 제2의 힌지, 및 제1의 결합 도메인을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 힌지, Fc 영역 부위, CL 영역, 제2의 힌지, 및 제2의 결합 도메인을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (8)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, CH1 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 제2의 CH1 영역, 제2의 힌지, 및 제1의 결합 도메인을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 CL 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 제2의 CL 영역, 제2의 힌지, 및 제2의 결합 도메인을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (9)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터







카복실 말단까지, 제1의 결합 도메인, CH1 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 및 CL 영역을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 CL 영역, 힌지, Fc 영역 부위, CH1 영역, 제2의 힌지, 및 제2의 결합 도메인을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (46)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, CH1 영역, 힌지, Fc 영역 부위, CL, 제2의 힌지 및 제1의 결합 도메인을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 제2의 결합 도메인, CL 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 및 CH1 영역을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (47)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 제1의 결합 도메인, CH1 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 제2의 CH1 영역, 제2의 힌지, 및 제2의 결합 도메인을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 CL 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 및 제2의 CL 영역을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (48)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, CH1 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 및 제2의 CH1 영역을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 제1의 결합 도메인, CL 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 제2의 CL 영역, 제2의 힌지, 및 제2의 결합 도메인을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (49)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 제1의 결합 도메인, CH1 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 및 제2의 CH1 영역을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 CL 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 제2의 CL 영역, 제2의 힌지 및 제2의 결합 도메인을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (50)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, CH1 영역, 힌지, Fc 영역 부위, CH1 영역, 제2의 힌지, 및 제1의 결합 도메인을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 제2의 결합 도메인, CL 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 및 제2의 CL 영역을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

예시적인 양태 (51) 내지 (60)이 또한 하기에 제공되며, 여기서 3개 또는 4개의 결합 도메인이 각각의 이종이량체 내에 포함된다. 추가의 결합 도메인은 본원에 기술된 일반적인 기술 측면에서 본 기재내용에 따라 5 내지 8 개의 결합 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 이종이량체를 제조하기 위해 포함될 수 있다.

양태 (51)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 제1의 결합 도메인, CH1 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 제2의 힌지 및 제2의 결합 도메인을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 제3의 결합 도메인, CL 영역, 힌지 및 Fc 영역 부위를 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (52)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 제1의 결합 도메인, CH1 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 제2의 힌지, 및 제2의 결합 도메인을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드 ; 및 CL 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 제2의 힌지 및 제3의 결합 도메인을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드 .

양태 (53)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 제1의 결합 도메인, CL 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 제2의 힌지 및 제2의 결합 도메인을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 제3의 결합 도메인, CH1 영역, 힌지 및 Fc 영역 부위를 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (54)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 제1의 결합 도메인, CL 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 제2의 힌지 및 제2의 결합 도메인을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 CH1 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 제2의 힌지 및 제3의 결합 도메인을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드 .

양태 (55)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 제1의 결합 도메인, 힌지, Fc 영역 부위, CH1 영역, 제2의 힌지 및 제2의 결합 도메인을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 제3의 결합 도메인, 힌지, Fc 영역 부위 및 CL 영역을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드 .



양태 (56)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 제1의 결합 도메인, 힌지, Fc 영역 부위, CH1 영역, 제2의 힌지, 및 제2의 결합 도메인을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 힌지, Fc 영역 부위, CL 영역, 제2의 힌지, 및 제3의 결합 도메인을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드 .

양태 (57)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 제1의 결합 도메인, 힌지, Fc 영역 부위, CL 영역, 제2의 힌지, 및 제2의 결합 도메인을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 제3의 결합 도메인, 힌지, Fc 영역 부위 및 CH1 영역을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드 .

양태 (58)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 제1의 결합 도메인, 힌지, Fc 영역 부위, CL 영역, 제2의 힌지, 및 제2의 결합 도메인을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 힌지, Fc 영역 부위, CH1 영역, 제2의 힌지, 및 제3의 결합 도메인을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (59)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 제1의 결합 도메인, CH1 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 제2의 힌지, 및 제2의 결합 도메인; 및 제3의 결합 도메인, CL 영역, 힌지, Fc 영역 부위, 제2의 힌지 및 제4의 결합 도메인을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (60)에서, 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 제1의 결합 도메인, 힌지, Fc 영역 부위, CH1 영역, 제2의 힌지 및 제2의 결합 도메인을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 제3의 결합 도메인, 힌지, Fc 영역 부위, CL 영역, 제2의 힌지 및 제4의 결합 도메인을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

양태 (1) 내지 (32)에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 2개의 단일쇄 폴리펩타이드를 포함한다: T 세포 표적(예를 들면, TCR 복합체 또는 이의 성분, 예를 들면, TCR  $\alpha$ , TCR  $\beta$ , CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , 및 CD3  $\epsilon$ ) 에 특이적으로 결합하는 제1의 결합 도메인(BD1), SCC-P IgG1 힌지인 힌지, 야생형 또는 변경된 인간 IgG1 CH2CH3인 Fc 영역 부위, 및 N30Y V55A T70E(YAE) 치환을 가진 야생형 또는 변경된 인간 C $\kappa$  영역인 CL 영역을 포함하는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드; 및 B-세포 표적(예를 들면, CD19, CD79b, HLA-DR, CD37, CD20) 또는 종양 또는 암 항원(예를 들면, RON, c-Met, EpCAM, CEACAM-6, PSMA)에 특이적으로 결합하는 결합 도메인(BD2), 또한 SCC-P IgG1 힌지인 힌지, 야생형 또는 변경된 인간 IgG1 CH2CH3인 Fc 영역 부위, 및 인간 CH1 영역인 CH1 영역을 포함하는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드.

추가 양태에서, 양태 (1) 내지 (32)의 폴리펩타이드 이종이량체는 BD1 또는 BD2와 동일하고 단일쇄 폴리펩타이드에 제2의 힌지(예를 들면, 각각 서열 번호 742 및 78에 설정된 것으로서 링커 H75 또는 H68)를 통해 연결된 제3의 결합 도메인(BD3)을 추가로 포함할 수 있다. 여전히 추가 양태에서, 양태 (1) 내지 (32)의 양태의 폴리펩타이드 이종이량체는 각각 BD1 또는 BD2와 동일하거나 상이하고 단일쇄 폴리펩타이드(들)에 제2의 힌지(예를 들면, 서열 번호 742 및 78에 설정된 것으로서 링커 H75 또는 H68)를 통해 연결된 제3 및 제4의 결합 도메인(BD3) 및 (BD4)를 추가로 포함할 수 있다.

특정 양태에서, 본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체는 가공하여 표적 특이적인 세포 유형에 대해 친화성이 상이한 결합 도메인을 갖도록 할 수 있다. 예를 들면, TCR 복합체 또는 이의 성분에 대한 결합 도메인 및 종양 항원(또는 B-세포 표적)에 대한 다른 결합 도메인을 가진 폴리펩타이드 이종이량체가 종양 항원을 가진 종양 세포(또는 B-세포 표적을 가진 B-세포)에 보다 높은 친화성으로 결합하도록 함으로써 당해 폴리펩타이드 이종이량체가 종양 세포(또는 B-세포)에 우선 결합한 후 T 세포를 이의 TCR/CD3 결합 도메인을 통해 종양 부위 또는 세포로 보충하도록 하는 것이 바람직할 수 있다. 차등적인 결합 친화성은 예를 들면, 다른 결합 도메인이 이의 표적에 대해 가지는 것보다 더 높은 결합 친화성을 가진 하나의 표적에 대한 결합 도메인을 선택하거나, 폴리펩타이드 이종이량체 위의 하나의 표적에 대해 다중 결합 도메인 및 제2의 또는 다른 표적에 대해 보다 적은 결합 도메인 또는 단일 결합 도메인을 포함시킴으로써 달성할 수 있다. 또한, 상이한 힌지(예를 들면, 상이한 길이의 힌지)를 사용하여 하나의 도메인의 결합에 다른 것보다 더 영향을 미치거나 상이한 결합 도메인에 대한 상이한 힌지의 사용에 영향을 미침으로써 결합 도메인의 결합 활성을 변경시킬 수 있다.

특정 양태에서, 다중 결합 도메인은 서로 적절한 거리에 위치하여 이들의 표적과의 이들의 상호작용이 바람직한 효과를 생산하도록 할 필요가 있을 수 있다. 예를 들면, 특정 양태에서, 단일쇄 폴리펩타이드내에 TCR 복합체

또는 이의 성분에 대한 결합 도메인 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드내에 종양 항원 또는 B-세포 표적에 대한 다른 결합 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 이종이량체는 이들의 상응하는 쇠의 아미노 또는 카복실 말단에 결합 도메인 둘다를 가짐으로써 이들이 폴리펩타이드 이종이량체내에서 서로 물리적으로 근접하게 존재할 수 있다.

예시적인 이종이량체는 본원에 기술된 단일쇄 폴리펩타이드 쌍으로부터 형성될 수 있다. 본원에 나타난 서열 확인 번호가 시그널 펩타이드 서열(예를 들면, 제1의 20개 아미노산)을 포함하는 경우, 이러한 시그널 펩타이드 서열은 예시적인 폴리펩타이드 이종이량체를 형성하는 성숙한 단일쇄 폴리펩타이드의 부분이 아니므로 제외되는 것으로 고려될 수 있다.

예시적인 단일쇄 폴리펩타이드는 서열 번호 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 29 내지 32, 53 내지 72, 74, 810 내지 826, 859 내지 864, 및 874 내지 882에 설정되어 있다.

예시적인 이종이량체는 다음 단일쇄 폴리펩타이드 쌍으로부터 형성될 수 있다: 서열 번호 2 및 4, 서열 번호 6 및 8, 서열 번호 10 및 12, 서열 번호 14 및 16, 서열 번호 18 및 20, 서열 번호 20 및 22, 서열 번호 20 및 24, 서열 번호 30 및 32, 서열 번호 29 및 31, 서열 번호 29 및 32, 서열 번호 30 및 72, 서열 번호 53 및 72, 서열 번호 54 및 72, 서열 번호 55 및 72, 서열 번호 70 및 72, 서열 번호 71 및 72, 서열 번호 63 및 56, 서열 번호 64 및 57, 서열 번호 65 및 60, 서열 번호 66 및 58, 서열 번호 67 및 59, 서열 번호 68 및 61, 서열 번호 69 및 62, 서열 번호 54 및 811, 서열 번호 54 및 812, 서열 번호 54 및 813, 서열 번호 814 및 818, 서열 번호 815 및 818, 서열 번호 816 및 818, 서열 번호 817 및 818, 서열 번호 814 및 820, 서열 번호 814 및 821, 서열 번호 54 및 819, 서열 번호 814 및 826, 서열 번호 814 및 822, 서열 번호 814 및 823, 서열 번호 814 및 824, 서열 번호 859 및 862, 서열 번호 860 및 863, 서열 번호 861 및 864, 서열 번호 874 및 825, 서열 번호 875 및 879, 서열 번호 876 및 880, 서열 번호 877 및 881, 또는 서열 번호 878 및 882.

핵산, 벡터, 숙주 세포 및 이종이량체를 제조하는 방법

관련 국면에서, 본 기재내용은 또한 본원에 제공된 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 분리된 핵산("폴리뉴클레오타이드"와 상호교환적으로 사용됨)을 제공한다. 예시적인 핵산 분자(시그널 펩타이드 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 함께 또는 부재하에)는 서열 번호: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25 내지 28, 33 내지 52 및 792 내지 808에 설정되어 있다.

본 기재내용은 또한 본원에 제공된 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 벡터를 제공한다. 본원에 사용된 것으로서, "벡터"는, 이것이 연결된 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 말한다. 예시적인 벡터는 플라스미드, 효모 인공 염색체, 및 바이러스 계통을 포함한다. 특정의 벡터는 숙주 세포내에서 자체적으로 복제할 수 있으나, 반면 다른 벡터는 숙주 세포의 계통내로 통합됨으로써 숙주 계통과 함께 복제된다.

특정 양태에서, 벡터는 제조합체 발현 벡터일 수 있다. "제조합체 발현 벡터" 또는 "발현 벡터"는 발현 조절 서열(예를 들면, 프로모터)에 작동적으로 연결됨으로써 이들 서열의 발현을 지시할 수 있는 핵산 서열을 함유하는 벡터를 말한다.

본원에 제공된 발현 벡터에 유용한 프로모터 서열은 CAT(클로람페니콜 트랜스퍼라제) 벡터 또는 선택가능한 마커를 지닌 다른 벡터를 사용하여 임의의 바람직한 유전자로부터도 선택될 수 있다. 진핵세포 프로모터는 CMV 이미디에이트 얼리(immediate early), HSV 티미딘 키나제, 얼리(early) 및 레이트(late) SV40, 레트로바이러스로부터의 LTR, 및 마우스 메탈로티오네인-I을 포함하다. 특정 양태에서, 프로모터는 유도성 프로모터이다.

특정 양태에서, 벡터는 본원에서 제공된 폴리펩타이드 이종이량체의 제1의 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열을 포함한다. 특정의 다른 양태에서, 벡터는 본원에 제공된 폴리펩타이드 이종이량체의 제2의 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 발현 벡터이다.

특정 양태에서, 벡터는 폴리펩타이드 이종이량체의 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드 둘다를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 발현 벡터이다. 제1의 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열에 대한 프로모터는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산에 대한 프로모터와 동일할 수 있다. 대안적으로, 제1의 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열에 대한 프로모터는 제2의 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산에 대한 프로모터와는 상이함으로써, 제2 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 발현 수준이 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 최대 이종이량체화로 차등적으로 조절될 수 있다. 특정 양태에서, 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산에 대한 프로모터 하나 또는 둘다는 유도성 프로모터이다.

본 기재내용은 또한 본원에 제공된 핵산 또는 벡터 중 임의의 것도 또한 함유하거나, 또는 이것으로 형질전환되

거나 형질감염된 숙주 세포를 제공한다. 예시적인 숙주 세포는 VERO 세포, HeLa 세포, 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포주(발현된 다가 결합 분자의 글리코실화 패턴을 변형시킬 수 있는 변형된 CHO 세포 포함, 참조: 미국 특허원 공보 제2003/0115614호), COS 세포(예를 들면, COS-7), W138, BHK, HepG2, 3T3, RIN, MDCK, A549, PC12, K562, HEK293 세포, HepG2 세포, N 세포, 3T3 세포, 스포도프테라 프루기페르다(Spodoptera frugiperda) 세포(예를 들면, Sf9 세포), 사카로마이세스 세레비지아에(Saccharomyces cerevisiae) 세포, 에스케리키아 콜라이(Escherichia coli), 바실러스 서브틸리스(Bacillus subtilis), 살모넬라 티피무리움(Salmonella typhimurium), 또는 스트렙토마이세테 계열의 구성원을 포함한다.

특정 양태에서, 숙주 세포는 제1의 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 함유하는 제1의 발현 벡터 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 함유하는 제2의 발현 벡터를 포함한다.

특정의 다른 양태에서, 숙주 세포는 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드 둘다를 암호화하는 핵산을 함유하는 발현 벡터를 포함한다.

본 기재내용은 또한 본원에 기술된 폴리펩타이드 이중이량체를 생산하는 방법을 포함한다. 특정 양태에서, 당해 방법은 폴리펩타이드를 발현시키기에 적합한 조건하에서 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드 둘다를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 임의로, 배양물로부터의 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드로부터 형성된 이중이량체를 분리하거나 정제하는 단계를 포함한다. 제1의 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은 숙주 세포의 단일의 발현 벡터내에 또는 숙주 세포내 2개의 상이한 발현 벡터내에 존재할 수 있다. 후자의 경우, 2개의 발현 벡터 사이의 비는 제1 및 제2의 단일쇄 폴리펩타이드의 이중이량체화가 최대화되도록 조절할 수 있다.

본 기재내용은 본원에 기술된 바와 같은 정제된 폴리펩타이드 이중이량체를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "정제된"은, 폴리펩타이드 이중이량체가 이의 천연적으로 수득가능한 상태와 비교하여 임의의 정도로 농축된, 다른 성분들로부터 분리가능한 조성물을 말한다. 특정 양태에서, 본 기재내용은 본원에 기술된 것으로서 실질적으로 정제된 폴리펩타이드 이중이량체를 제공한다. "실질적으로 정제된"은, 폴리펩타이드 이중이량체가 조성물의 주요 성분을 형성하는, 예를 들면, 조성물 속에 폴리펩타이드가 적어도 약 50 중량%, 예를 들면, 적어도 약 60 중량%, 약 70 중량%, 약 80 중량%, 약 90 중량%, 약 95 중량%, 약 99 중량%로 구성되는 폴리펩타이드 이중이량체 조성물을 말한다.

단백질 정제 기술은 당해 분야의 숙련가에게 잘 공지되어 있다 이들 기술은 하나의 수준에서 폴리펩타이드 및 비-폴리펩타이드 분획의 조 분획화를 포함한다. 부분 또는 완전한 정제(또는 균질성으로 정제)를 달성하기 위한 전기영동 및 크로마토그래피 기술을 사용한 추가의 정제가 흔히 요구된다. 순수한 용융 단백질의 제조에 특히 적합한 분석 방법은 이온-교환 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피; 폴리아크릴아미드 겔 전기영동; 및 등전 포커싱(isoelectric focusing)이다. 펩타이드를 정제하는 특히 효율적인 방법은 신속한 단백질 액체 크로마토그래피 및 HPLC이다.

정제도를 정량화하기 위한 각종 방법이 본 기재내용의 측면에서 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 이는 예를 들면, 본원에 제공된 실시예에 설명되어 있는 바와 같이 SDS/PAGE 분석 및 HPLC에 의한 분획중 폴리펩타이드 이중이량체의 양을 평가하는 것을 포함한다.

본원에 제공된 폴리펩타이드 이중이량체를 제조하는 방법은 우선 개개 단일쇄 폴리펩타이드를 발현시키고 독립적으로 정제한 후 정제된 개개의 단일쇄 폴리펩타이드를 함께 향온처리하여 폴리펩타이드 이중이량체를 형성시키는 방법에 비해서 유리하다. 예를 들면, 특정의 단일쇄 폴리펩타이드(예를 들면, CH1 영역만을 이들의 면역 글로불린 이중이량체화 도메인으로서 함유하는 특정의 폴리펩타이드)는 단독 발현되는 경우 불안정하다. 또한, 개개의 단일쇄 폴리펩타이드의 별개의 발현 및 정제에 이은 정제된 개개의 단일쇄 폴리펩타이드를 조합시키는 것은 단일쇄 폴리펩타이드 둘다를 동시 발현시킨 후 수득되는 폴리펩타이드 이중이량체를 정제하는 것보다 더 많은 단계를 포함하며 일반적으로 덜 효율적이다.

#### 이중이량체를 사용한 조성물 및 방법

폴리펩타이드 이중이량체 외에, 본 기재내용은 또한 폴리펩타이드 이중이량체를 포함하는 약제학적 조성물 및 단위 투여량 형태, 및 또한 폴리펩타이드 이중이량체를 사용하는 방법, 약제학적 조성물 및 단위 투여량 형태를 제공한다.

본 기재내용의 폴리펩타이드 이중이량체의 조성물은 일반적으로 약제학적으로 허용되는 담체 및 희석제를 포함하는, 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 본원에 제공된 폴리펩타이드 이중이량체를 포함한다. 약제학적으로

로 허용되는 부형제는 사용된 용량 및 농도에서 수용체에게 무독성일 것이다. 이들은 약제학적 분야에서 잘 공지되어 있으며 예를 들면, 문헌(참조: Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties, and Safety, 5<sup>th</sup> Ed., 2006)에 기술되어 있다.

치료학적 용도를 위한 약제학적으로 허용되는 담체는 당해 분야에 또한 잘 공지되어 있으며, 예를 들면, 문헌 [참조: Remington 's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.(A.R. Gennaro(Ed.) 1985]에 기술되어 있다. 예시적인 약제학적으로 허용되는 담체는 생리학적 pH에서 멸균 염수 및 인산염 완충된 염수를 포함한다. 방부제, 안정화제, 염료 등이 약제학적 조성물 속에 제공될 수 있다. 또한, 항산화제 및 현탁제가 또한 사용될 수 있다.

약제학적 조성물은 또한 완충제와 같은 희석제, 아스코르브산과 같은 항산화제, 저분자량(약 10개 잔기 미만)의 폴리펩타이드, 단백질, 아미노산, 탄수화물(예를 들면, 글루코즈, 슈크로즈, 텍스트린), 킬레이트제(예를 들면, EDTA), 글루타티온 및 기타 안정화제 및 부형제를 함유할 수 있다. 중성의 완충된 염수 또는 비특이적인 혈청 알부민과 혼합된 염수가 예시적인 희석제이다. 예를 들면, 생성물은 희석제로서 적절한 부형제 용액(예를 들면, 슈크로즈)를 사용하여 동결건조물로서 제형화시킬 수 있다.

본 기재내용은 또한 과도한 수용체-매개된 시그널 형질도입과 관련된 질병 또는 질환을 치료할 필요가 있는 환자에게 EGFR, EGFRvIII, ErbB2, ErbB3, ErbB4, IGF1R, c-Met, RON, 및 EphA2를 포함하는, 수용체 타이로신 키나제와 같은 수용체에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함하는 펩타이드 이종이량체 유효량을 투여함을 포함하여, 예를 들면, 과도한 수용체-매개된 시그널 형질도입과 관련된 질병 또는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

과도한 수용체-매개된 시그널 형질도입과 관련된 예시적인 질병 또는 질환은 암(예를 들면, 고형 악성암 및 혈액암), 자가면역 또는 염증병 또는 상태, 세균 감염으로부터 생성된 패혈증, 및 바이러스 감염을 포함한다.

하나의 국면에서, 본 기재내용은 T 세포 활성화가 요구되는 환자에게 TCR  $\alpha$ , TCR  $\beta$ , CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , CD3  $\epsilon$  또는 이의 조합에 특이적으로 결합하는 결합 도메인 및, 상이한 표적, 예를 들면 T 세포 활성화가 요구되는 부위 또는 세포에서 종양-특이적인 항원 또는 다른 선택된 항원에 특이적으로 결합하는 제2의 결합 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 이종이량체의 유효량을 투여함을 포함하여, T 세포 활성화를 지시하는 방법을 제공한다.

다른 국면에서, 본 기재내용은 악성 암(예를 들면, 고형 악성암 또는 혈액암)의 성장, 전이 또는 전이성 성장을 억제하는 방법을 제공하는데, 본원에서 제공된 폴리펩타이드 이종이량체 또는 이의 조합물 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함한다.

고형 악성암 및 혈액암을 포함하는 다양한 암이 본원에 기재된 조성물 및 방법에 적용가능하다. 치료될 수 있는 암의 유형은 유방, 전립샘, 췌장, 결장 및 직장의 샘암종; 폐의 모든 형태의 기관지원성 암종(평평세포 암종, 샘암종, 소 세포 폐암 및 비-소세포 폐암을 포함함); 골수종; 흑색종; 간암; 신경모세포종; 유두종; 아푸도마; 분리종; 인두종; 악성 카르시노이드 증후군; 카르시노이드 심장병; 및 암종[예를 들면, 워커(Walker), 기저 세포(basal cell), 기저편평, 브라운-피어스(Brown-Pearce), 관상(ductal), 에를리히(Ehrlich) 종양, 크레스(Krebs) 2, 측각(merkel) 세포, 점액성, 비-소 세포 폐, 귀리 세포, 유두상, 경화성, 세기관지, 기관지원성, 편평 세포, 및 이행 세포]을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 치료될 수 있는 추가의 유형의 암은 다음을 포함한다: 조직구 질환; 백혈병; 악성 조직구증; 호지킨병(Hodgkin's disease); 면역증식성 작은창자병(immunoproliferative small); 비-호지킨 림프종; 형질세포종; 망상내피증; 흑색종; 연골모세포종; 연골종; 연골육종; 섬유종; 섬유육종; 거대 세포 종양; 조직구종; 지방종; 지방육종; 중피종; 점액종; 점액 육종; 골종; 골육종; 척삭종; 두개인두종; 미분화세포종; 과오종; 간엽종; 중간콩팥종; 근육종; 사기질모세포종; 시멘트종; 치아종; 기형종; 가슴샘종; 영양막 종양을 포함한다. 또한, 다음 유형의 암이 또한 치료에 적용될 수 있는 것으로 고려된다: 샘종; 담관종; 진주종; 사이클린드로마(cyclindroma); 낭선암종; 낭선종; 과립층 세포 종양; 음양모세포종; 간암; 땀샘종; 섬세포 종양; 라이디히 세포 종양(Leydig cell tumor); 유두종; 세르톨리 세포 종양; 난포막 세포 종양; 평활근종; 평활근육종; 근육모세포종; 근종; 근육종; 횡문근종; 횡문근육종; 뇌실막종; 신경절신경종; 신경아교종; 속질모세포종; 수막종; 신경집종; 신경모세포종; 신경상피종; 신경섬유종종; 신경종; 부신경절종; 부신경절종 비크로마핀(paraganglioma nonchromaffin); 및 다형교모세포종. 치료될 수 있는 암의 유형은 또한 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 혈관각화종; 호산구증가증을 지닌 혈관림프구과다형성; 경화혈관종; 혈관종증; 사구맥관종; 혈관내피종; 혈관종; 혈관주위세포종; 혈관육종; 림프관종; 림프관근종; 림프관육종; 송과체종; 암육종; 연골육종; 엽상낭육종; 섬유육종; 혈관육종; 평활근육종; 백혈육종; 지방육종; 림프관육종; 근육종; 점액육종; 난소 암종; 횡문근육종; 육종; 신생물; 신경섬유종증; 및 자궁목형성

이상.

본원에 기재된 조성물 및 방법에 또한 적용가능한 추가의 예시적인 암은 B-세포 림프종[예를 들면, 호지킨병, 비-호지킨 림프종(NHL) 또는 중추신경계 림프종], 백혈병[예를 들면, 급성 림프모구백혈병(ALL), 만성 림프모구 백혈병(CLL), 모발 세포 백혈병 및 만성 골수모구 백혈병] 및 골수종(예를 들면, 다발골수종)을 포함한다. 추가의 B 세포 암은 소 림프구 림프종, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종(lymphoplasmacytic lymphoma), 비장 변연대 림프종(splenic marginal zone lymphoma), 혈장 세포 림프종, 골의 단일 형질세포종(solitary plasmacytoma), 골외골 형질세포종(extraosseous plasmacytoma), 외-결절(extra-nodal) 가장자리 부위 B-세포 림프종, 점막-관련(MALT) 백혈구 조직의 림프종, 결절 가장자리 부위 B-세포 림프종, 소포 림프종, 외투 세포 림프종, 확산 거대 B-세포 림프종, 종격(흉서) 거대 B-세포 림프종, 혈관내 거대 B-세포 림프종, 주요 삼출 림프종(primary effusion lymphoma), 버킷 림프종(Burkitt lymphoma)/백혈병, 불특정 악성 전위의 B-세포 증식, 림프종모양육아종증, 및 이식후 림프증식성 질환을 포함한다.

특정 양태에서, 고행 악성암의 성장 또는 고행 악성암 또는 혈액암의 전이 또는 전이성 성장을 억제하는데 유용한 폴리펩타이드 이종이량체는 종양 또는 암 항원 및 T 세포 표적에 특이적으로 결합하는 것들을 포함한다. 이러한 이종이량체는 전형적으로 종양 또는 암 항원에 대해 T 세포 표적보다 보다 높은 결합 친화성(예를 들면, 적어도 약 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75 또는 100배 더 높은)을 가짐으로써 이들이 종양 또는 암 항원에 우선 선호적으로 결합하고 후속적으로 T 세포 표적에 결합하여, 궁극적으로 T 세포를 보충하고 활성화시킴으로써 이들의 표면에 종양 또는 암 항원을 수반하는 종양 또는 암 세포를 손상시키거나 파괴하도록 설계된다. 예시적인 종양 또는 암 항원 및 T 세포 표적은 폴리펩타이드 이종이량체의 결합 도메인을 기술하는 단락에서 상기 제공된 것들을 포함한다. 예를 들면, T 세포 표적은 CD3 또는 PSMA일 수 있다.

특정 양태에서, 악성암의 성장, 전이 또는 전이성 성장을 억제하는데 유용하거나, 지시된 T 세포 활성화에 의한 폴리펩타이드 이종이량체는 종양학적 표적(종양 또는 세포 항원, 예를 들면, RON, c-Met, CEACAM-6 또는 PSMA를 포함함)에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 결합 도메인 및, TCR 복합체 또는 이의 성분(예를 들면, TCR  $\alpha$ , TCR  $\beta$ , CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , 및 CD3  $\epsilon$ )에 특이적으로 결합하는 다른 결합 도메인을 포함한다.

특정의 다른 양태에서, 악성 암의 성장, 전이 또는 전이성 성장을 억제하는데 유용한 폴리펩타이드 이종이량체는 CD28에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 결합 도메인 및, CD79b에 특이적으로 결합하는 다른 결합 도메인을 포함한다. 이러한 폴리펩타이드 이종이량체는 PDL2 엑토도메인, 하이퍼IL-6 또는 결합 도메인 둘다에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 추가로 포함한다.

특정의 다른 양태에서, 악성 암의 성장, 전이 또는 전이성 성장을 억제하는데 유용한 폴리펩타이드 이종이량체는 RON에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 결합 도메인 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 다른 도메인을 포함한다.

특정의 다른 양태에서, 악성 암의 성장, 전이 또는 전이성 성장을 억제하는데 유용한 폴리펩타이드 이종이량체는 다음의 수용체 타이로신 키나제 중 하나 이상에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함한다: c-Met, RON, EGFR, EGFRvIII, Her2, ErbB3, ErbB4, 및 IGF1R, EphA2. 특정 양태에서, 이종이량체는 다음 항원결합성체 중 하나 이상에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 결합 도메인을 추가로 포함할 수 있다: PDGFR, VEGFR1-4, 및 안지오프이텐 2. 특정 양태에서, 상기 이종이량체는 다음의 Fc 수용체 중 하나 이상에 특이적으로 결합함으로써 세포독성 효과기 기능의 표적화를 증가시키는 하나 이상의 결합 도메인을 추가로 포함할 수 있다: CD64, CD32A 및 CD16. 특정 양태에서, 상기 이종이량체는 또한 트랜스페린 수용체(CD71)에 특이적으로 결합하여 수용체의 분해를 가능하도록 하는 결합 도메인을 추가로 포함할 수 있다.

특정의 다른 양태에서, 악성 암의 성장, 전이 또는 전이성 성장을 억제하는데 유용한 폴리펩타이드 이종이량체는 다음 TNFSFR 중 2개 이상의 작용제인 결합 도메인을 포함한다: TNFR1, TNFR2, DR4, DR5, TWEAKR, 및 FAS.

특정의 다른 양태에서, 악성암의 성장, 전이 또는 전이성 성장을 억제하는데 유용한 폴리펩타이드 이종이량체는 다음의 전-종양원성 사이토카인 또는 성장 인자 중 2개 이상에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함한다: HGF, MSP, EGF(에피레굴린, 헤레굴린,  $\beta$ -레굴린, 네우레굴린 포함), HIF-1  $\alpha$ , VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TNF  $\alpha$ , IL-6, 하이퍼IL-6, IL- 8, Wnt, sHH, TGF  $\beta$ , 또는 PDGF.

특정 양태에서, 고행 악성 암의 성장, 또는 고행 악성 암의 전이 또는 전이성 성장을 억제하는데 유용한 폴리펩타이드 이종이량체는 예를 들면, EGFR, ErbB3, ErbB4, c-Met, RON, EphA2, IGF1R, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, CD44v6, CD151, EpCAM, CEACAM6, TGFBR2, GHRHR, GHR, IL-6R, gp130, TNFR2, PD1, TWEAK-R, OSMR  $\beta$ ,

Patched- 1, Frizzled, 또는 Robo에 특이적으로 결합하는 것들을 포함한다.

혈액학적 악성 암의 전이 또는 전이성 성장을 억제하는데 유용한 폴리펩타이드 이중이량체는 예를 들면, EGFR, ErbB3, c-Met, RON, EphA2, IGF1R, TGFBR2, IL-6R, gp130, TNFR2, PD1, OSMR $\beta$ , LT $\beta$ R, CD19, CD80, CD81, 또는 CD86에 특이적으로 결합하는 것들을 포함한다.

다른 국면에서, 본 기재내용은 자가면역 또는 염증성 질병, 질환 또는 상태의 치료가 요구되는 환자에게 본원에 제공된 폴리펩타이드 이중이량체 또는 이의 조성물의 유효량을 투여함을 포함하여, 자가면역 또는 염증성 질병, 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

융합 단백질 및 이의 조성물 및 단위 투여량 형태로 치료될 수 있는 예시적인 자가면역 또는 염증성 질병, 질환 또는 상태는 염증성 창자병[예를 들면, 크론병(Crohn's disease) 또는 궤양성 궤장염], 진성 당뇨병(예를 들면, 제I형 당뇨병), 피부근염, 다발근육염, 악성빈혈, 원발췌관간경화증, 급성 파종뇌척수염(ADEM), 애디슨병(Addison's disease), 강직척추염, 항인지질 항체 증후군(APS), 자가면역 간염, 굽파스퀴 증후군(Goodpasture's syndrome), 그레이브스병(Graves' disease), 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)(GBS), 하시모토병(Hashimoto's disease), 특발저혈소판자색반병, 전신홍반루푸스, 루푸스 신장염, 신경정신성 폐(neuropsychiatric lupus), 다발경화증(MS), 중증근무력증, 보통천포창, 천식, 건선관절염, 류마티스 관절염, 소그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 측두동맥염(또한 "거대 세포 동맥염"으로 공지되어 있다), 자가면역 용혈빈혈, 물집유사천포창, 혈관염, 복강질환, 만성 폐쇄성 폐병, 자궁내막증, 화농담낭염, 사이질 방광염, 국소피부경화증, 공포증, 기면증, 뉴로마이토니아(neuromyotonia), 백반증, 및 자가면역 내부 귀병을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

자가면역 또는 염증성 질병, 질환 또는 상태를 치료하는데 유용한 예시적인 폴리펩타이드 이중이량체는 CD28에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 결합 도메인 및, 다음의 추가의 결합 도메인 중 1, 2, 또는 3개를 포함할 수 있다: PDL2 엑토도메인을 포함하는 결합 도메인, 모노IL-10을 포함하는 결합 도메인, 및 CD86에 특이적으로 결합하는 결합 도메인. 예를 들면, 폴리펩타이드 이중이량체는 CD28에 특이적으로 결합하는 결합 도메인 및 CD86에 특이적으로 결합하는 1 내지 3개의 결합 도메인을 포함할 수 있다.

자가면역병 또는 염증성 질병, 질환 또는 상태를 치료하는데 유용한 추가의 예시적인 폴리펩타이드 이중이량체는 CD28에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 결합 도메인 및, IL-10 작용제(예를 들면, 모노 IL-10), HLA-G 작용제, HGF 작용제, IL-35 작용제, PD-1 작용제, BTLA 작용제, LIGHT 길항제, GITRL 길항제 또는 CD40 길항제인 하나 이상의 결합 도메인을 포함할 수 있다. 대안적으로, 폴리펩타이드 이중이량체는 IL-10 작용제(예를 들면, 모노 IL-10), HLA-G 작용제, HGF 작용제, IL-35 작용제, PD-1 작용제, BTLA 작용제, LIGHT 길항제, GITRL 길항제 또는 CD40 길항제 중에서 선택된 2개 이상의 결합 도메인을 포함할 수 있다.

자가면역병 또는 염증성 질병, 질환 또는 상태를 치료하는데 유용한 추가의 예시적인 폴리펩타이드 이중이량체는 CD32B에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 결합 도메인 및, IL-10 작용제(예를 들면, 모노 IL-10), HLA-G 작용제, HGF 작용제, IL-35 작용제, PD-1 작용제, BTLA 작용제, LIGHT 길항제, GITRL 길항제 또는 CD40 길항제인 하나 이상의 결합 도메인을 포함할 수 있다.

자가면역병 또는 염증성 질병, 질환 또는 상태를 치료하는데 유용한 추가의 예시적인 폴리펩타이드 이중이량체는 다음 TNFSFR 중 하나 이상에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함할 수 있다: TNFR1, TNFR2, HVEM, LT $\beta$ R, TWEAKR, TACI, BAFF-R, BCMA, 또는 FAS.

자가면역병 또는 염증성 질병, 질환 또는 상태를 치료하는데 유용한 추가의 예시적인 폴리펩타이드 이중이량체는 다음의 전-염증성 사이토카인/케모카인, 예를 들면, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-2, IL-1, IL-8, IP-10, IFN $\gamma$ , IFN $\alpha$ , RANKL, FASL, TGF $\beta$ , IL7, IL10, IL17A/F, TWEAK, CSF2, IGF1, IGF2 또는 BlyS/APRIL 중 2개 이상에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함할 수 있다.

자가면역병 또는 질환 또는 상태를 치료하는데 유용한 폴리펩타이드 이중이량체는 예를 들면, TGFBR2, IL-6R, gp130, TNFR1, TNFR2, PD1, HVEM, OX40, CD40, CD137, TWEAK-R, LT $\beta$ R, LIFR $\beta$ , OSMR $\beta$ , CD3, TCR $\alpha$ , TCR $\beta$ , CD19, CD28, CD80, CD81, CD86, TLR7, TLR9, 또는 이의 임의의 조합에 특이적으로 결합하는 것들을 포함한다.

다른 국면에서, 본 기재내용은 B-세포 관련 질환 또는 질병의 치료가 요구되는 환자(예를 들면, B-세포 관련 질환 또는 질병이 있거나 있는 것으로 추정되는 환자)에게 유효량의 본원에서 제공된 폴리펩타이드 이중이량체, 예를 들면, B 세포 표적에 특이적으로 결합하는 것들을 투여함을 포함하여, B-세포 관련 질환 또는 질병을 치료

하는 방법을 제공한다.

B-세포 관련 질환 또는 질병을 치료하는데 유용한 폴리펩타이드 이종이량체는 하나 이상의 B-세포 표적, 예를 들면, CD79b, CD19, HLA-DR, CD20, CD21, CD22, CD30, CD33, CD37, CD38, 또는 CD70에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함할 수 있다. 폴리펩타이드 이종이량체는 T-세포 표적, 예를 들면, TCR 복합체 또는 이의 성분, 예를 들면, TCR  $\alpha$ , TCR  $\beta$ , CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , 또는 CD3  $\epsilon$ 에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 추가로 포함할 수 있다.

B-세포 관련 질환 또는 질병을 치료하는데 유용한 폴리펩타이드 이종이량체는 B-세포 표적, 예를 들면, CD79b, CD19, HLA-DR, CD20, CD21, CD22, CD30, CD33, CD37, CD38, 및 CD70에 특이적으로 결합하는 결합 도메인, 및 CD64, CD32A, 또는 CD16에 특이적으로 결합하여 세포독성 효과기 기능의 표적화를 증가시키는 결합 도메인을 포함할 수 있다.

본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체 또는 이의 조성물은 경구, 국소, 경피, 비경구, 흡입 스프레이, 질내, 직장내, 또는 두개내, 또는 이의 임의의 조합으로도 투여될 수 있다. 하나의 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체 또는 이의 조성물은 비경구적으로 투여된다. 본원에 사용된 것으로서, 용어 "비경구"는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 수조내 주사, 또는 주입 기술을 포함한다. 정맥내, 피내, 근육내, 유방내, 복강내, 경막내, 연수후부, 폐내 주사 및/또는 특수 부위에서 외과 이식이 또한 고려된다. 예를 들면, 본 발명은 정맥내 주사에 의해 폴리펩타이드 이종이량체 또는 이의 조성물을 투여함을 포함한다.

약제학적 유효 투여량은 질병의 유형, 사용된 조성물, 투여 경로, 치료되는 대상체의 유형, 치료를 위한 고려하에서 특수 대상체의 물리적 특성, 현재 의약, 및 의학 분야의 숙련가가 인식할 다른 인자들에 의존한다. 예를 들면, 활성 성분의 0.01 mg/kg 내지 1000 mg/kg(예를 들면, 약 0.1 내지 1 mg/kg, 약 1 내지 10 mg/kg, 약 10 내지 50 mg/kg, 약 50 내지 100 mg/kg, 약 100 내지 500 mg/kg, 또는 약 500 내지 1000 mg/kg)의 체중의 양(이는 단일 투여량으로, 매일, 매주, 매달, 또는 임의의 적절한 간격으로도 투여될 수 있다)이 당해 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체의 효능에 따라 투여될 수 있다.

제2 제제와 조합된 폴리펩타이드 이종이량체 또는 이의 조성물의 투여가 또한 고려된다. 제2 제제는 특수 질병 상태 또는 질환, 예를 들면, 암, 염증, 자가면역 및 감염에 대한 표준 치료로서 당해 분야에 허용된 것일 수 있다. 고려된 예시적인 제2 제제는, 주요 폴리펩타이드 이종이량체가 결합하는 것과는 상이한 표적에 결합하는 폴리펩타이드 이종이량체, 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 면역글로불린-기원한 융합 단백질, 화학치료제, 이온화 방사선, 스테로이드, NSAID, 항-감염제, 또는 다른 활성 및 보조제, 또는 이의 임의의 조합도 포함한다.

특정 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체 및 제2 제제는 상승적으로 작용한다. 다시 말해, 이들 2개 화합물은 상호작용함으로써 화합물의 조합된 효과가 단독 투여되는 경우 각각의 화합물의 개개 효과의 합보다 크다(참조: 예를 들면, Berenbaum, Pharmacol. Rev. 41 :93, 1989).

특정의 다른 양태에서, 폴리펩타이드 이종이량체 및 제2 제제는 추가적으로 작용한다. 다시 말해, 이들 2개 화합물은 상호작용함으로써 화합물의 조합된 효과는 단독 투여된 경우 각각의 화합물의 개개 효과의 합과 동일하다.

본원에 제공된 폴리펩타이드 이종이량체 또는 이의 조성물과 함께 유용한 제2 제제는 스테로이드, NSAID, mTOR 억제제[예를 들면, 라파마이신(시롤리무스), 템시롤리무스, 테포롤리무스, 에베롤리무스, 조타롤리무스, 쿠르쿠민, 파르네실티오살리실산], 칼시네우린 억제제(예를 들면, 사이클로스포린, 타크롤리무스), 항대사제(예를 들면, 마이코페놀산, 마이코페놀레이트 모페틸), 폴리클로날 항체(예를 들면, 항-흉선세포 글로블린), 모노클로날 항체(예를 들면, 다클리주마브, 바실릭시마브), 및 CTLA4-Ig 융합 단백질(예를 들면, 아바타셉트 또는 벨라타셉트)일 수 있다.

고형 악성 암의 성장을 억제하거나, 고형 악성 암의 전이 또는 전이성 성장을 억제하거나, 또는 혈액 악성 암을 치료하거나 완화시키는데 유용한 제2 제제는 화학치료제, 이온화 방사선, 및 다른 항암 약물을 포함한다. 추가의 치료제로 고려된 화학치료제의 예는 알킬화제, 예를 들면, 질소 무스타드(예를 들면, 메칼로레타민, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 및 클로람부실); 이기능성 화학치료제(예를 들면, 벤다무스틴); 니트로소우레아(예를 들면, 카르무스틴(BCNU), 로무스틴(CCNU), 및 세무스틴(메틸-CCNU)); 에틸렌아민 및 메틸-멜라민(예를 들면, 트리에틸렌멜라민(TEM), 트리에틸렌 티오포스포라미드(티오테파), 및 헥사메틸멜라민(HMM, 알트레타민)); 알킬 설포네이트(예를 들면, 부설판); 및 트리아진(예를 들면, 다카바진(DTIC)); 항대사제, 예를 들면, 엽산 유사제(예를 들면, 메토포렉세이트, 트리메토포렉세이트, 및 페메트렉세드(다중-표적화된 항엽산제));

피리미딘 유사제(예를 들면, 5-플루오로우라실(5-FU), 플루오로데옥시우리딘, 겐시타빈, 사이토신 아라비노사이드(AraC, 사이타라빈), 5-아자사이티딘, 및 2,2'-디플루오로데옥시사이티딘); 및 푸린 유사제(예를 들면, 6-머캅토프린, 6-티오구아닌, 아자티오프린, 2'-데옥시포르마이신(펜토스타틴), 에티트로하이드록시노닐아데닌(EHNA), 플루다라빈 포스페이트, 2-클로로데옥시아데노신(클라드리빈, 2-CdA)); 제I형 토포이소머라제 억제제, 예를 들면, 캅토테신(CPT), 토포테칸, 및 이리노테칸; 천연 생성물, 예를 들면, 에피포도필로톡신(예를 들면, 에토포시드 및 테니포시드); 및 빈카 알칼로이드(예를 들면, 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈); 항-종양 항생제, 예를 들면, 악티노마이신 D, 독소루비신, 및 블레오마이신; 방사선민감제, 예를 들면, 5-브로모데오지우리딘, 5-요오도데옥시우리딘, 및 브로모데옥시사이티딘; 백금 배위 착물, 예를 들면, 시스플라틴, 카르보플라틴, 및 옥살리플라틴; 치환된 우레아, 예를 들면, 하이드록시우레아; 및 메틸하이드라진 유도체, 예를 들면, N-메틸하이드라진(MIH) 및 프로카르바진을 포함한다.

특정 양태에서, 악성암의 성장을 억제하거나, 악성암의 전이 또는 전이성 성장을 억제하는데 유용한 제2 제제는, 제1의 폴리펩타이드 이종이량체가 결합하는 표적 이외의 암 세포 표적에 결합하는 본 기재내용에 따른 폴리펩타이드 이종이량체를 포함한다. 특정의 다른 양태에서, 이러한 치료에 유용한 제2 제제는 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 및 암 세포 표적에 결합하는 면역글로불린-기원한 융합 단백질을 포함한다. 예시적인 암 세포 표적은 상기 나타낸 치료에 유용한 폴리펩타이드 이종이량체의 표적을 기술하는 내용에서 상기 제공된다.

자가면역병의 치료용으로 본 기재내용에 의해 고려된 추가의 치료제는 면역억제제로서 언급되며, 이는 치료되는 개인의 면역계를 억제하거나 차폐하는데 작용한다. 면역억제제는 예를 들면, 비-스테로이드성 소염 약물(NSAID), 진통제, 글루코코르티코이드, 관절염 치료를 위한 질병-개질성 항류마티스 관절염 약물(DMARD), 또는 생물학적 반응개질제를 포함한다. DMARD 설명에서 조성물은 또한 류마티스 관절염 이외의 많은 다른 자가면역병의 치료에 유용하다.

예시적인 NSAID는 이부프로펜, 나프록센, 나프록센 나트륨, Cox-2 억제제, 예를 들면, 비옥스 및 셀레브렉스, 및 시알릴레이트로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 예시적인 진통제는 아세트아미노펜, 옥시코돈, 프로폭시펜 하이드로클로라이드의 트라마돌로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 예시적인 글루코코르티코이드는 코르티손, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 또는 프레드니손으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 예시적인 생물학적 반응 개질제는 세포 표면 마커(예를 들면, CD4, CD5, 등)에 대해 지시된 분자, 사이토카인 억제제, 예를 들면, TNF 길항제(예를 들면, 에타네르셉트(엔브렐), 아달리무마브(후미라) 및 인플릭시마브(레미케이드)), 케모카인 억제제 및 부착 분자 억제제로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 생물학적 반응 개질제는 모노클로날 항체 및 분자의 재조합체 형태를 포함한다. 예시적인 DMARD는 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 메토티렉세이트, 페니실라민, 레플루노미드, 설파살라진, 하이드록시클로로퀸, 금(경구(아우라노핀) 및 근육내) 및 미노사이클린을 포함한다.

자가면역 또는 염증성 질병, 질환 또는 상태를 치료하는데 유용한 추가의 제2 제제는 폴리클로날 또는 모노클로날 항체, 면역글로불린-기원한 융합 단백질(예를 들면, scFv, SMIP™, PIMS, SCORPION™ 융합 단백질), 또는 이러한 질병, 질환 또는 상태와 관련된 표적에 특이적으로 결합하는 본 기재내용에 따른 폴리펩타이드 이종이량체일 수 있다. 이러한 표적의 예는 상기 나타낸 치료에 유용한 본 기재내용의 폴리펩타이드 이종이량체의 표적의 내용에서 상기 제공된다.

결합 분자 조성물 및 제2의 활성제는 동일한 제형 속에 동시 제공될 수 있는 것으로 고려된다. 대안적으로, 제2의 제제는 별개의 제형으로 그러나 동시에 투여(즉, 서로 1시간 미만내에 제공)될 수 있다.

특정 양태에서, 제2의 활성제는 폴리펩타이드 이종이량체 또는 이의 조성물의 투여 전에 투여될 수 있다. 투여 전은 폴리펩타이드 이종이량체 또는 이의 조성물을 투여하기 적어도 1시간 전에 제2의 활성제의 투여를 말한다. 활성제가 결합 분자 조성물의 투여에 대해 후속적으로 투여될 수 있음이 또한 고려된다. 후속적인 투여는 폴리펩타이드 이종이량체 또는 이의 조성물의 투여 후 적어도 1시간 쯤에 투여를 기술하는 것을 의미한다.

본 기재내용은 본 기재내용의 약제학적 조성물을 포함하는 용량 단위를 고려한다. 이러한 용량 단위는 예를 들면, 단일-투여량 또는 다중-투여량 바이알 또는 주사기, 예를 들면, 하나는 동결건조된 형태의 본 기재내용의 약제학적 조성물을 포함하고 다른 것은 재구성용 희석제를 포함하는, 2개-구획 바이알 또는 주사기를 포함한다. 다중-투여량 용량 단위는 또한 예를 들면 정맥내 주입 장치와 관련하여 백(bag) 또는 튜브일 수 있다.

본 기재내용은 또한 단위 투여량, 또는 다중-투여량의 본 기재내용의 약제학적 조성물, 용기, 예를 들면 바이알(vial), 및 위에서 기술한 질환과 같은 질환으로 고생하는 환자에게 조성물을 투여하기 위한 지시의 세트를 포



합하는 키트(kit)가 고려된다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0071] 실시에
- [0072] 실시예 1
- [0073] 2쌍의 이중이량체화 도메인을 갖는 2가 폴리펩타이드 이중이량체
- [0074] 폴리펩타이드 이중이량체 X0172를, 단일쇄 폴리펩타이드 X0130(2E12 CH1 CH2 CH3 Cκ) 및 X0168(Cκ CH2 CH3 CH1 H68 2E12)를 동시-발현시켜 제조하였다. 단일쇄 폴리펩타이드 X0130은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 2E12(항-CD28) scFv, 인간 IgG1 CH1, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 변경된 인간 Cκ(제1의 Arg 또는 마지막 Cys 부재)를 포함한다. X130의 핵산 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 1 및 2로 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 X0168은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 변경된 인간 Cκ(제1의 Arg 또는 마지막 Cys 부재), 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 인간 IgG1 CH1, H68 링커, 및 2E12(항-CD28) scFv를 포함한다. X0168의 핵산 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 3 및 4로 설정되어 있다. H68 링커의 아미노산 서열은 서열 번호 78에 설정되어 있다.
- [0075] 비교를 위해, 폴리펩타이드 이중이량체 X0124를, 단일쇄 폴리펩타이드 X0112(2E12 CH1 CH2 CH3) 및 X0113(Cκ CH2 CH3)를 동시-발현시켜 제조하였다. 단일쇄 폴리펩타이드 X0112는, 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 2E12(항-CD28) scFv, 인간 IgG1 CH1, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2, 및 인간 IgG1 CH3를 포함한다. X0112의 핵산 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 5 및 6에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 X0113는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 변경된 인간 Cκ(제1의 Arg 또는 마지막 Cys 부재), 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2, 및 인간 IgG1 CH3를 포함한다. X0113의 핵산 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 7 및 8에 설정되어 있다.
- [0076] 발현
- [0077] 형질감염 전날에, HEK293 세포를  $0.5 \times 10^6$  세포/ml의 농도로 프리스타일(Freestyle) 293 발현 배지[제조원: 기브코(Gibco)] 속에 현탁시켰다. 대량의 형질감염의 경우, 250 ml의 세포를 사용하였으나, 소량의 형질감염의 경우, 60 ml의 세포를 사용하였다. 형질감염 당일에는, 320 μl의 293펙틴 시약[제조원: 인비트로젠(Invitrogen)]을 8 ml의 배지와 혼합하였다. 동시에, 2개 쇠 각각에 대해 250 μg의 DNA를 또한 8 ml의 배지와 혼합하고 5분 동안 항온처리하였다. 항온처리 15분 후, DNA-293펙틴 혼합물을 250ml의 293개의 세포에 가하고 진탕기로 37°C에서 옹기고 120 RPM의 속도로 진탕시켰다. 60 ml의 세포를 사용하는 보다 적은 형질감염의 경우, 제4의 DNA, 293펙틴 및 배지를 사용하였다.
- [0078] 정제
- [0079] 단백질 A 친화성 크로마토그래피를 사용하여 단백질을 정제하였다. 2 mL의 포장된 단백질 A 아가로스[제조원: 레플리젠(Repligen)]을 바이오라드 컬럼(Biorad 컬럼)[에코노-컬럼(Econo-colum) 크로마토그래피 컬럼, 크기 2.5 x 10 cm]에 가하고, PBS(10 x 컬럼 용적)로 광범위하게 세척하고 상층액을 로딩하고, PBS로 다시 세척하고 3개 컬럼 용적의 피어스(Pierce) IgG 용출 완충액으로 용출시켰다. 이후에, 단백질을 PBS에 대해 광범위하게 투석시켰다. 이후에, 단백질을 아미콘 원심분리 여과기 장치(Amicon centrifugal filter device)를 사용하여 약 0.5 mL의 최종 용적으로 농축시켰다.
- [0080] 제2 단계 정제의 경우, 단백질 L 친화성 크로마토그래피 또는 양이온 교환 크로마토그래피를 사용하였다. 단백질 L 정제의 경우, 단백질 A 정제된 폴리펩타이드 이중이량체를 PBS로 예비-평형화시킨 단백질 L 아가로스 컬럼에 통과시키고, PBS(10x 컬럼 용적)로 세척한 후 피어스(Pierce) IgG 용출 완충액으로 용출시켰다. 이후에, 단백질을 PBS에 대해 광범위하게 투석시키고 아미콘 원심분리 여과기 장치를 사용하여 약 0.5 mL의 최종 용적으로 농축시켰다.
- [0081] 앞서의 친화성 정제된(단백질 A 또는 단백질 L) 폴리펩타이드 이중이량체 작제물의 시료(200 내지 300 μg)를 20 mM MES, pH 6.0(완충액 A)내로 투석시키고 모노S 5/50 GL 양이온 교환 컬럼[제조원: 지이 헬스케어(GE Healthcare)] 위에 2 mL/분의 유동 속도에서, AKTA 익스플로러(Explorer) FPLC를 사용하여 로딩하였다. 컬럼을 5개 컬럼 용적(CV)에 대해 평형화되도록 한 다음, 구배 양식으로 50%:50% 완충액 A:완충액 B(완충액 B는 20 mM MES, 1 M NaCl, pH 6.0이다)의 혼합물에 대해 20 CV 위에서 이동시켰다. 100% 완충액 B의 다음 혼합물을 5

CV에 대해 이동시켜 컬럼을 세정하고, 시스템을 다른 5 CV에 대해 100% 완충액 A에서 이동시켜 다음 주입 전에 재-평형화시켰다. 피크를 수집하고 SDS-PAGE 및 전기분무 질량 분석법으로 분석하였다.

[0082] SDS-PAGE 분석

[0083] 정제된 단백질을 인비트로젠(Invitrogen)의 X-세포 슈어록 겔 박스(Surelock gel box)를 사용하는 10 % SDS-PAGE 겔 위에서 분석하였다.

[0084] PMA의 차선 농도(suboptimal Concentration)를 사용한 상승효과

[0085] 내부 공여자로부터의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 림프구 분리 배지[제조원:엠펜 바이오메디칼스(MP Biomedicals), 오하이오주 아우로라 소재] 위에서 원심분리를 통해 해파린처리된 전혈(whole blood)로부터 분리하고 RPMI 배지[제조원:기브코-인비트로젠(Gibco-Invitrogen), 캘리포니아주 칼스바드 소재]로 2회 세척하였다. 이후에, CD4<sup>+</sup> T-세포를 PBMC로부터 음성 선별을 사용하여 MACS CD4<sup>+</sup> T-세포 분리 키트[제조원:밀테니 바이오텍(Miltenyi Biotec), 캘리포니아주 아우번 소재]로 농축시켰다. 이후에, 농축된(>95%) CD4<sup>+</sup> T-세포를 1x10<sup>6</sup> 세포/ml의 농도에서 완전 RPMI/10% FCS 속에 재현탁시켰다. 시험 시약을 40μg/ml(10 μg/ml의 최종 농도 수득)에서 완전 RPMI/10% FCS 속에서 제조하고 50 μl/웰(well)로 평편-바닥 96-웰 플레이트[제조원:비디 팔콘(BD Falcon), 캘리포니아 산 초세 소재]에 가하였다. 완전 RPMI/10% FCS 중 PMA(포르볼 12 미리스테이트 13-아세테이트; 제조원:에이.지. 사이언티픽, 인코포레이티드(A.G. Scientific, Inc.), 캘리포니아 샌 디에고 소재)를 50 μl/웰 속에 4 ng/ml(1 ng/ml의 최종 농도)에서 가하였다. 이후에, 완전 RPMI/10% FCS 중 T-세포를 5 x 10<sup>4</sup> 세포/웰의 농도에서 50 μl 용적으로 가하고, 최종적으로 적절한 양의 완전 RPMI/10% FCS를 각각의 웰(전형적으로 50 μl)에 가하여 최종 용적이 200 μl/웰이 되도록 하였다. 세포를 시험 시료 +/- PMA로 처리하고 72시간 동안 37°C에서 5% CO<sub>2</sub> 속에서 항온처리하였다. 1:50 희석의 완전 RPMI/10% FCS(50 μl/웰) 중 1 마이크로리터의 적정된 티미딘[제조원:아머삼 바이오사이언시스(Amersham Biosciences), 뉴저지 피스카타웨이 소재]을 웰에 배양 마지막 6시간 동안 가하였다. 플레이트를 유니필터(Unifilter)-96, GF/C 미세플레이트[제조원:퍼킨 엘머(Perkin Elmer), 메사츄세츠 보스턴 소재] 위에서 팩카드 필터메이트 수거기(Packard Filtermate Harvester)(제조원:퍼킨 엘머, 메사츄세츠 보스턴 소재)를 사용하여 수거하였다. 수는 cpm으로 표시되며 복제 시료의 평균이다.

[0086] 도 2는, 폴리펩타이드 이종이량체 X0172가 2E12 SMIP M0039(서열 번호 77)와 비교하여 차등적인 특성을 가짐을 나타낸다. 이는 PMA 및 SMIP로 상승효과를 나타내지 않았다. 당해 2가 폴리펩타이드 이종이량체는 2가 SMIP보다는 오히려 일가 폴리펩타이드 이종이량체, X0124에 더 근접한 특성을 갖는다.

[0087] 도 3은, CD4<sup>+</sup> 세포에 결합된 2가 폴리펩타이드 이종이량체 X0172가 2E12 scFv(서열 번호 109) 및 1가 폴리펩타이드 이종이량체 X0124보다 우수함을 나타낸다.

[0088] 실시예 2

[0089] 단일의 이종이량체화 도메인 쌍을 사용한 2가, 3가, 4가 폴리펩타이드 이종이량체

[0090] 2가 폴리펩타이드 이종이량체 X0251을, 단일쇄 폴리펩타이드 X0244(Cκ(YAE) CH2(N297A) CH3 H68 2E12) 및 X0245(2E12 CH1 CH2(N297A) CH3)을 동시-발현시켜 제조하였다. 단일쇄 폴리펩타이드 X0244는, 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 인간 Cκ(YAE)(즉, 제1의 Arg 또는 마지막 Cys가 부재하지만 N30Y, V55A, 및 T70E 치환이 있는 인간 Cκ), 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(N297A)(즉, N297A 치환된 인간 IgG1 CH2), 인간 IgG1 CH3, H68 링커, 및 2E12(항-CD28) scFv를 포함한다. X0244의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 9 및 10에 나타난다. 단일쇄 폴리펩타이드 X0245는, 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 2E12(항-CD28) scFv, 인간 IgG1 CH1, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(N297A), 및 인간 IgG1 CH3를 포함한다. X0245의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 11 및 12에 설정되어 있다.

[0091] 3가의, 이특이적인 폴리펩타이드 이종이량체 X0252를, 단일쇄 폴리펩타이드 X0246(P2C2 Cκ(YAE) CH2(N297A) CH3) 및 X0247(2E12 CH1 CH2(N297A) CH3 H68 2E12)를 동시-발현시켜 제조하였다. 단일쇄 폴리펩타이드 X0246는, 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: P2C2(항-CD79b) scFv, 인간 Cκ(YAE), 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(N297A), 및 인간 IgG1 CH3를 포함한다. X0246의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열

번호 13 및 14에 설정된다. 단일쇄 폴리펩타이드 X0247는, 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 2E12 (항-CD28) scFv, 인간 IgG1 CH1, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(N297A), 인간 IgG1 CH3, H68 링커, 및 2E12(항-CD28) scFv를 포함한다. X0247의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 15 및 16에 설정되어 있다.

[0092] 4개의, 삼특이적인 폴리펩타이드 이중이량체 X0253를, 단일쇄 폴리펩타이드 X0248(P2C2 C $\kappa$ (YAE) CH2(N297A) CH3 H68 A2) 및 X0249(PDL2 ECD CH1 CH2(N297A) CH3 H68 2E12)를 동시-발현시켜 제조하였다. 단일쇄 폴리펩타이드 X0248는, 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: P2C2(항-CD79b) scFv, 인간 C $\kappa$ (YAE), 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(N297A), 인간 IgG1 CH3, H68 링커, 및 A2(항-하이퍼IL-6) scFv를 포함한다. X0248의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 17 및 18에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 X0249는, 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: PDL2 ECD(즉, PDL2 엑토도메인), 인간 IgG1 CH1, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(N297A), 인간 IgG1 CH3, H68 링커, 및 2E12(항-CD28) scFv를 포함한다. X0249의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 19 및 20에 설정되어 있다.

[0093] 다른 4개의, 삼특이적인 폴리펩타이드 이중이량체 X0283를, 단일쇄 폴리펩타이드 X0249(PDL2 ECD CH1 CH2(N297A) CH3 H68 2E12) 및 X0281(모노IL-10 C $\kappa$ (YAE) CH2(N297A) CH3 H68 3D1)를 동시-발현시켜 제조하였다. 단일쇄 폴리펩타이드 X0281은, 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 모노IL-10, 인간 C $\kappa$ (YAE), 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(N297A), 인간 IgG1 CH3, H68 링커, 및 3D1(항-CD86) scFv를 포함한다. X0281의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 서열 번호 21 및 22에 설정되어 있다.

[0094] 폴리펩타이드 이중이량체 X0283, 4가 이중이량체에 대한 대조군으로서, 폴리펩타이드 이중이량체 X0284를, 단일쇄 폴리펩타이드 X0249(PDL2 ECD CH1 CH2(N297A) CH3 H68 2E12) 및 X0282(모노IL-10 C $\kappa$  CH2(N297A) CH3 H68 3D1)를 동시-발현시켜 제조하였다. 단일쇄 폴리펩타이드 X0282는, 인간 C $\kappa$  서열내에 N30Y V55A T70E 치환을 함유하지 않는 것을 제외하고는, X0281과 동일하였다. 따라서, 단일쇄 폴리펩타이드 X0282는, 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 모노IL-10, 변경된 인간 C $\kappa$ (제1의 Arg 또는 마지막 Cys 부재), 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(N297A), 인간 IgG1 CH3, H68 링커, 및 3D1(항-CD86) scFv를 포함한다. X0282의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 23 및 24에 설정되어 있다.

[0095] 폴리펩타이드 이중이량체 분자를 실시예 1에 따라 발현시키고 정제하였다. 정제된 단백질은 SDS-PAGE 전기영동을 사용하여 환원된 조건 및 비-환원된 조건하에 분석하였다. 크기 배제 크로마토그래피를 AKTA 익스플로러 FPLC[제조원: 파마시아 바이오테크(Pharmacia Biotech)] 위에서 슈퍼텍스200 10/300 GL 컬럼을 사용하여 수행하였다. 일부 단백질은 전기 분무 질량 분광분석법에 의해 아질런트(Agilent) 6120 TOF ES/MS를 사용하여 분석하였다.

[0096] 표면 플라즈몬 공명(SPR) 측정을 비아코어 T100 SPR 위에서 HBS-P+(지이 헬스케어)를 이동 완충액(running buffer)으로 사용하여 수행하였다. 표적을 CM5 칩 상에 표준 아민 커플링 화학(BIACORE®) 아미콘 커플링 키트, 제조원: 지이 헬스케어)을 사용하여 800 내지 1900 Ru(공명 단위)의 최종 고정화 수준으로 직접 고정시켰다. 폴리펩타이드 이중이량체 X0283를 25°C 또는 37°C에서 150초 동안 30  $\mu$ l/분의 유속에서 10 nM 내지 1  $\mu$ M의 일련의 농도로 주입하였다. 해리를 1200초 동안 모니터링하고, 표면은 50 mM NaOH를 60초 동안 주입하여 재생시켰다. 표면과의 결합 상호작용은 적어도 60회의 재생 주기를 통해 안정하였다. 데이터는 비아이벌류에이션(BiaEvaluation)을 사용하여 T100 소프트웨어(버전 2.0, 제조원: 지이 헬스케어)에 대해 분석하였다.

[0097] SDS-PAGE 전기영동 및 양이온 교환 크로마토그래피 분석은, 폴리펩타이드 이중이량체 X0251, X0252 및 X0253가 충분히 잘 발현되며 정제되었음을 나타낸다(도 4). X0252의 질량 분광분석법 분석은, 단백질이 검출불가능한 양의 동종이량체와 거의 균질함을 나타낸다(도 5). 또한, 폴리펩타이드 이중이량체 X0283 및 X0284의 SDS-PAGE 전기영동 및 양이온 교환 크로마토그래피 분석은, CH1/C $\kappa$ (YAE) 이중이량체화 도메인을 갖는 폴리펩타이드 이중이량체 X0283이 CH1/C $\kappa$  이중이량체화 도메인을 갖는 대조군 폴리펩타이드 이중이량체 X0284와 비교하여 이중이량체내로 효율적으로 조립되었으며, 동종이량체를 잘 형성하였음을 나타낸다(도 6). 비아코어 분석은 또한, 단일쇄 폴리펩타이드 X0281의 카복시 말단에서 3D1(항-CD86) 결합 도메인이 CD86에 일가적으로 결합하였음을 나타낸다(도 7).

[0098] 실시예 3

- [0099] 항-RON 및 항-c-MET 결합 도메인을 갖는 폴리펩타이드 이중이량체
- [0100] 항-RON 결합 도메인(ORN151)을 갖는 2가 폴리펩타이드 이중이량체 및 항-RON 및 항-cMet 결합 도메인(ORN152 및 ORN153)을 포함하는 2개의 이특이적인 폴리펩타이드 이중이량체를 제조하였다.
- [0101] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 ORN151은 단일쇄 폴리펩타이드 ORN145(4C04 CH2 CH3 CH1) 및 ORN148(11H09 CH2 CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 ORN145는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 4C04 (항-RON) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. ORN145의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 26 및 30에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 ORN148은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 11H09(항-RON) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 CH2, 인간 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. ORN148의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 28 및 32에 설정되어 있다.
- [0102] 이특이적인(c-Met, RON) 폴리펩타이드 이중이량체 ORN152는 단일쇄 폴리펩타이드 ORN116(MET021 CH2 CH3 CH1) 및 ORN146(4C04 CH2 CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 ORN116은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: MET021(항-c-Met) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. ORN116의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 25 및 29에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 ORN146은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 4C04(항-RON) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 CH2, 인간 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. ORN146의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 27 및 31에 설정되어 있다.
- [0103] 이특이적인(c-Met, RON) 폴리펩타이드 이중이량체 ORN153는 단일쇄 폴리펩타이드 ORN116(MET021 CH2 CH3 CH1) 및 ORN148(11H09 CH2 CH3 Cκ(YAE))를 포함한다.
- [0104] 폴리펩타이드 이중이량체 ORN151, ORN152 및 ORN153은 실시예 1에 따라 발현시켰다. 다음 발현 수준이 획득되었다: ORN151의 경우 1.9 μg 단백질/mL의 배양물, ORN152의 경우 3.1 μg/mL, 및 ORN153의 경우 4.9 μg/mL.
- [0105] 실시예 4
- [0106] 항-CD3 결합 도메인을 갖는 폴리펩타이드 이중이량체
- [0107] 항-CD3 결합 도메인을 갖는 수개의 이특이적인 폴리펩타이드 이중이량체를 제조하였다: 폴리펩타이드 이중이량체 S0268, S0269, 및 TSC020 내지 TSC030. 폴리펩타이드 이중이량체 S0268은 단일쇄 폴리펩타이드 ORN145(4C04 CH2 CH3 CH1) 및 TSC019(G19-4 CH2 CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC019는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: G19-4(항-CD3) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 CH2, 인간 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC019의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 52 및 72에 설정되어 있다.
- [0108] 이특이적인(CD3, c-Met) 폴리펩타이드 이중이량체 S0269는 단일쇄 폴리펩타이드 ORN160(5D5 CH2 CH3 CH1) 및 TSC019(G19-4 CH2 CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 ORN160은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 5D5(항-c-Met) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. ORN160의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 33 및 53에 설정되어 있다.
- [0109] 2가(CD19) 폴리펩타이드 이중이량체 TSC020은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC001(HD37 CH2 CH3 CH1) 및 TSC019(G19-4 CH2 CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC001은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: HD37(항-CD19) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC001의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 34 및 54에 설정되어 있다.
- [0110] 이특이적인(CD20, CD3) 폴리펩타이드 이중이량체 TSC021은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC002(2H7 CH2 CH3 CH1) 및 TSC019(G19-4 CH2 CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC002는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 2H7(항-CD20) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC002의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 35 및 55에 설정되어 있다.
- [0111] 이특이적인(CD79b, CD3) 폴리펩타이드 이중이량체 TSC022는 단일쇄 폴리펩타이드 TSC017(P2C2 H2 CH3 CH1) 및 TSC019(G19-4 CH2 CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC017은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: P2C2(항-CD79b) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3 및 인간 IgG1 CH1을 포



함한다. TSC017의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 50 및 70에 설정되어 있다.

- [0112] 이특이적인(HLA-DR, CD3) 폴리펩타이드 이중이량체 TSC023은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC018(M0042 CH2 CH3 CH1) 및 TSC019(G19-4 CH2 CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC018은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: M0042(항-HLA-DR) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC018의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 51 및 71에 설정되어 있다.
- [0113] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC024는 단일쇄 폴리펩타이드 TSC010(HD37-"IgA1 힌지"-CH2 CH3 CH1) 및 TSC003(G19-4-"IgA1 힌지"-CH2 CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC010은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: HD37(항-CD19) scFv, 변경된 인간 IgA1 힌지(PSTPPTPSPSTPPTPSPSCPPCP, 서열 번호 752), 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC010의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 43 및 63에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC003은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: G19-4(항-CD3) scFv, 변경된 인간 IgA1 힌지(서열 번호 752), 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC003의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 36 및 56에 설정되어 있다.
- [0114] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC025는 단일쇄 폴리펩타이드 TSC011(HD37-"IgA2 힌지"-CH2 CH3 CH1) 및 TSC004(G19-4-"IgA2 힌지"-CH2 CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC011은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: HD37(항-CD19) scFv, 변경된 인간 IgA2 힌지(PPPPPCPPCP, 서열 번호 748), 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC011의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 44 및 64에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC004는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: G19-4(항-CD3) scFv, 변경된 인간 IgA2 힌지(서열 번호 748), 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC004의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 37 및 57에 설정되어 있다.
- [0115] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC026는 단일쇄 폴리펩타이드 TSC012(HD37-"IgG1 힌지"-CH2 CH3 CH1) 및 TSC007(G19-4-"IgG1 힌지"-CH2 CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC012는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: HD37(항-CD19) scFv, 변경된 인간 IgG1 힌지(EPKSSDKTHTSPSPCPPCP, 서열 번호 750), 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC012의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 45 및 65에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC007은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: G19-4(항-CD3) scFv, 변경된 인간 IgG1 힌지(서열 번호 750), 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC007의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 40 및 60에 설정되어 있다.
- [0116] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC027는 단일쇄 폴리펩타이드 TSC013(HD37-"IgG3 힌지"-CH2 CH3 CH1) 및 TSC005(G19-4-"IgG3 힌지"-CH2 CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC013는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: HD37(항-CD19) scFv, 변경된 인간 IgG3 힌지(EPKSSDTPPPSRSPCPPCP, 서열 번호 751), 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC013의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 46 및 66에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC005는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: G19-4(항-CD3) scFv, 변경된 인간 IgG3 힌지(서열 번호 751), 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC005의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 38 및 58에 설정되어 있다.
- [0117] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC028은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC014(HD37-"IgD 힌지"-CH2 CH3 CH1) 및 TSC006(G19-4-"IgD 힌지"-CH2 CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC014는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: HD37(항-CD19) scFv, 변경된 인간 IgD 힌지(ESPKAQASSVPTAQPAEGSLAKATTAPATTRTCPPCP, 서열 번호 754), 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC014의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 47 및 67에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC006은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: G19-4(항-CD3) scFv, 변경된 인간 IgD 힌지(서열 번호 754), 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC006의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 39 및 59에 설정되어 있다.
- [0118] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC029는 단일쇄 폴리펩타이드 TSC015(HD37-"IgE CH2 힌지"-CH2 CH3 CH1) 및 TSC008(G19-4-"IgE CH2 힌지"-CH2 CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC015는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: HD37(항-CD19) scFv, 변경된 인간 IgE CH2 힌지(서열 번호 757), 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC015의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호

48 및 68에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC008은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: G19-4(항-CD3) scFv, 변경된 인간 IgE CH2 힌지(서열 번호 757), 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC008의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 41 및 61에 설정되어 있다.

[0119] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC030은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC016(HD37-"IgM CH2 힌지"-CH2 CH3 CH1) 및 TSC009(G19-4-"IgM CH2 힌지"-CH2 CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC016은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: HD37(항-CD19) scFv, 변경된 인간 IgM CH2 힌지(서열 번호 759), 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC015의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 49 및 69에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC009는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: G19-4(항-CD3) scFv, 변경된 인간 IgM CH2 힌지(서열 번호 759), 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC009의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 42 및 62에 설정되어 있다.

[0120] 이특이적인 폴리펩타이드 이중이량체 S0268(ROn, CD3) 및 S0269(CD3, c-Met)를 실시예 1에 따라 발현시켰다. 다음 발현 수준이 수득되었다: S0268의 경우 2.2 µg 단백질/mL의 배양물 및 S0269의 경우 2.7 µg/mL.

[0121] 실시예 5

[0122] 이특이적인 폴리펩타이드 이중이량체의 세포 결합

[0123] 종양 세포 항원 및 T-세포를 표적화하는데 있어서 이특이적인 폴리펩타이드 이중이량체 분자의 효능을 비교하기 위하여, 항-ROn(4C04 결합 도메인) x 항-CD3(G19-4 결합 도메인) 폴리펩타이드 이중이량체, S0268(실시예 4에 기술된 바와 같음)의 세포-상 결합 특성을 동일한 결합 도메인을 함유하는 상이한 이특이적인 스캐폴드(SCORPION™ 단백질), S0266와 비교하였다. 또한, 2개의 이특이적인 폴리펩타이드 이중이량체, TSC020 및 TSC021(실시예 4에 기술된 바와 같음)의 세포-상 결합 특성, 상이한 B-세포 항원(TSC020의 경우 CD19 및 TSC021의 경우 CD20) 및 T-세포 항원(CD3)을 비교하였다. SCORPION 단백질 S0266의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 73 및 74에 설정되어 있다. 이특이적인 폴리펩타이드 이중이량체 S0268, TSC020, 및 TSC021을 제조하는 단일쇄 폴리펩타이드의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 26 및 52(뉴클레오타이드), 30 및 72(아미노산); 34 및 52(뉴클레오타이드), 54 및 72(아미노산); 및 35 및 52(뉴클레오타이드), 55 및 72(아미노산)에 설정되어 있다(참조: 또한 실시예 4). 인간 293 세포내에서 일시적인 형질감염은 S0266의 경우 6.9 µg 단백질/mL의 배양물; S0268의 경우 2.3 µg/mL의 배양물; TSC020의 경우 3.0 µg/mL의 배양물; 및 TSC021의 경우 3.2 µg/mL의 배양물.

[0124] MDA-MB-453(ROn<sup>+</sup>) 유방 암종 세포, Rec1(CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>) 외투 세포 림프종 세포, 및 저켓(CD3<sup>+</sup>) T 세포 백혈병 세포를 ATCC(버지니아 마나사스 소재)로부터 입수하고 제공된 프로토콜에 따라 배양하였다. T-세포를 공여자 PBMC로부터 Pan T-세포 분리 키트 II[제조원: 밀테니 바이오텍(Miltenyi Biotec)(독일 베르기슈 글라트바흐 소재)]으로부터 분리하였다. T-세포는 PBMC로부터 바이오틴-접합된 모노클로날 항체 및 항-바이오틴 자기 미세비드(magnetic microbead)를 사용한 간접적이고 자기적으로 표지시킴에 의해 분리되지 않았다. 이후에, 이들 세포를 자기장으로 둘러싸인 컬럼내에 유지시킴으로써 고갈시켰다. T-세포는 컬럼에 유지되지 않았으며 유동 통과물에서 수집되었다.

[0125] 결합은 5 x 10<sup>5</sup> T 세포 또는 표적(MDA-MB-453, Rec1, 저켓) 세포를 30분 동안 4°C에서 일련의 희석된 이특이적인 분자 S0266(αROn αCD3 SCORPION™ 단백질) 또는 S0268(αROn x αCD3 폴리펩타이드 이중이량체)(MDA-MB-453 세포 및 분리된 T 세포의 경우); 또는 Rec1 및 저켓 세포의 경우 TSC020(αCD19 x αCD3) 또는 TSC021(αCD20 x αCD3)를 100 nM 내지 0.1 nM의 농도로 항온처리함으로써 평가하였다. 세포를 3회 세척한 후 염소 항-인간 IgG-FITC(1:200 희석)으로 다른 30분 동안 4°C에서 항온처리하였다. 이후에, 세포를 다시 3회 세척하고, 1% 파라포름알데하이드로 고정시키고 FACS-칼리부르(Calibur) 장치 위에서 관독하였다.

[0126] 플로우조(FlowJo) v7.5[제조원: 트리 스타 인코포레이티드(Tree Star, Inc), 오레곤주 애쉬랜드 소재]에서 고 FSC, 고 SSC 소세트의 분석은, MDA-MB-453 및 분리된 T-세포(도 8a 및 8b) 둘다에 대한 이특이적인 분자 S0266 및 S0268의 투여량-의존성 결합을 나타내었다. 예상밖으로, S0268 폴리펩타이드 이중이량체는 비록 어떠한 항원항체결합력에 대한 가능성을 결여했다고 해도, MDA-MB-453 세포 및 T-세포 둘다에서 비교가능한 SCORPION™ 분자(S0266)와 유사한 친화성으로 결합하였다. 표적 세포 유형 둘다에서 보다 높은 포화가 또한 폴리펩타이드 이중이량체를 사용하여 관측되었으며, 이는, 폴리펩타이드 이중이량체가 동등한 SCORPION™(표면 항원에 대한 2

가 스코르피온의 잠재적인 1:2 결합)보다 더 높은 화학량론(표면 항원에 대한 폴리펩타이드 이중이량체의 1:1 결합)으로 결합된 경우일 수 있다. Rec1 및 저넷 세포에서 CD19-표적화 이특이적인 이중이량체(TSC020; HD37 및 G19-4 결합 도메인) 및 CD20-표적화 이특이적인 이중이량체(TSC021; 2H7 및 G19-4 결합 도메인)의 비교는, TSC020 이중이량체가 TSC021 이중이량체보다 Rec1 세포에 대해 더 높은 친화성을 가졌음을 나타내었다(도 9a). 그러나, TSC020 및 TSC021 이중이량체 둘다 CD3<sup>+</sup> 저넷 세포에 대해 유사한 결합을 나타내었으며, 이는 이중이량체 둘다가 동일한 항-CD3 결합 도메인(G19-4)을 소유하기 때문인 것으로 예측된다(도 9b).

- [0127] 실시예 6
- [0128] 단일의 이중이량체화 도메인 쌍을 사용한 추가의 2가 및 3가 폴리펩타이드 이중이량체
- [0129] 추가의 다중특이적인 이중이량체를 제조하였다: TSC046, TSC047, TSC048, TSC054, TSC055, TSC056, TSC057, TSC078, TSC079, TSC080, TSC099, TSC100, TSC101, 및 TSC102.
- [0130] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC046는 단일쇄 폴리펩타이드 TSC001(HD37 CH2 CH3 CH1) 및 TSC039(BMA031 CH2 CH3 C $\kappa$ (YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC001은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: HD37 (항-CD19) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC001의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 34 및 54에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC039는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: BMA031(항-TCR) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 C $\kappa$ (YAE)를 포함한다. TSC039의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 793 및 811에 설정되어 있다.
- [0131] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC047은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC001(HD37 CH2 CH3 CH1) 및 TSC041(CRIS7 CH2 CH3 C $\kappa$ (YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC041은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: CRIS7 (항-CD3) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 C $\kappa$ (YAE)를 포함한다. TSC041의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 794 및 812에 설정되어 있다.
- [0132] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC048은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC001(HD37 CH2 CH3 CH1) 및 TSC043(OKT3-M CH2 CH3 C $\kappa$ (YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC043은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: OKT3-M[마이크로메트(Micromet) 변이체 항-CD3, 또한 미국 특허 제7,635,472호 참조] scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 및 인간 C $\kappa$ (YAE)를 포함한다. TSC043의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 795 및 813에 설정되어 있다.
- [0133] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC054는 단일쇄 폴리펩타이드 TSC049(HD37 CH2(ADCC/CDC 널(nu11)) CH3 CH1) 및 TSC053(G19-4 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 C $\kappa$ (YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC049는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: HD37(항-CD19) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널)(즉, L234A, L235A, G237A, E318A, K320A, 및 K322A 치환된 인간 IgG1 CH2), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC049의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 796 및 814에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC053은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: G19-4(항-CD3) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널)(즉, L234A, L235A, G237A, E318A, K320A, 및 K322A 치환된 인간 IgG1 CH2), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 C $\kappa$ (YAE)를 포함한다. TSC053의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 800 및 818에 설정되어 있다.
- [0134] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC055는 단일쇄 폴리펩타이드 TSC050(2H7 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 CH1) 및 TSC053(G19-4 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 C $\kappa$ (YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC050은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 2H7(항-CD20) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC050의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 797 및 815에 설정되어 있다.
- [0135] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC056은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC051(P2C2 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 CH1) 및 TSC053(G19-4 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 C $\kappa$ (YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC051은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: P2C2(항-CD79) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC051의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 798 및 816에 설정되어 있다.

- [0136] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC057은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC052(5D5 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 CH1) 및 TSC053(G19-4 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC052는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 5D5(항-cMet) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC052의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 799 및 817에 설정되어 있다.
- [0137] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC078은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC049(HD37 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 CH1) 및 TSC076(OKT3 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC076은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: OKT3(항-CD3) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC076의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 802 및 820에 설정되어 있다.
- [0138] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC079는 단일쇄 폴리펩타이드 TSC049(HD37 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 CH1) 및 TSC077[누비온(Nuvion) CH2(ADCC/CDC 널) CH3 Cκ(YAE)]를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC077은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 누비온(항-CD3) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC077의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 803 및 821에 설정되어 있다.
- [0139] 3가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC080은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC001(HD37 CH2 CH3 CH1) 및 TSC064(G19-4 CH2 CH3 Cκ(YAE) H75 Met021)를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC064는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: G19-4(항-CD3) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2, 인간 IgG1 CH3, 인간 Cκ(YAE), H75 링커, 및 Met021(항-c-Met) scFv(C-말단에서 3개의 세린 잔기가 결실됨)를 포함한다. TSC064의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 801 및 819에 설정되어 있다.
- [0140] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC099는 단일쇄 폴리펩타이드 TSC049(HD37 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 CH1) 및 TSC097(4C04 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC097은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 4C04(항-RON) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC097의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 808 및 826에 설정되어 있다.
- [0141] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC100은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC049(HD37 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 CH1) 및 TSC093(CRIS7 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC093은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: CRIS7(항-CD3) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC093의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 804 및 822에 설정되어 있다.
- [0142] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC101은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC049(HD37 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 CH1) 및 TSC094(OKT3-M CH2(ADCC/CDC 널) CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC094는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: OKT3-M(마이크로메트 변이체 항-CD3) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC094의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 805 및 823에 설정되어 있다.
- [0143] 2가 폴리펩타이드 이중이량체 TSC102는 단일쇄 폴리펩타이드 TSC049(HD37 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 CH1) 및 TSC095(BMA031 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC095는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: BMA031(항-TCR) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC095의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 806 및 824에 설정되어 있다.
- [0144] 폴리펩타이드 이중이량체 분자는 실시예 1에 따라 발현하고 정제하였다.
- [0145] 실시예 7
- [0146] 폴리펩타이드 이중이량체에 의한 표적-의존성 T-세포 증식
- [0147] 표적-의존성 T-세포 활성화 및 증식을 유도하는데 있어서 상이한 이특이적인 폴리펩타이드 이중이량체 분자의 효능을 비교하기 위해, 3개의 상이한 이특이적인 분자(실시예 6에 기술된 바와 같은 TSC054, TSC078, 및



TSC079)를 일반적인 항-CD19 결합 도메인(HD37) 및 3개의 상이한 항-CD3 결합 도메인(TSC054의 경우 G19-4, TSC078의 경우 OKT3, TSC079의 경우 HuM291)을 비교하였다. 양성 대조군으로서, bsc19x3로서 공지된 이특이적인 T-세포 관여(Engaging) 분자(BiTE)를 또한 제조하였다(참조: 미국 특허 제7,635,472호). bsc19x3에 대한 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 809 및 827에 설정되어 있다. 인간 293 세포에서 일시적인 형질전환으로 TSC054의 경우 2.33 $\mu$ g/mL 단백질, TSC078의 경우 0.67 $\mu$ g/mL 단백질, 및 TSC079의 경우 3.5 $\mu$ g/mL를 생산하였다.

[0148] 다우디 버킷(Daudi Burkitt) 림프종 세포(CD19<sup>+</sup>) 및 MDA-MB-453(CD19<sup>-</sup>) 유방 암종 세포를 ATCC(버지니아 마나사스소재)로부터 입수하고 제공된 프로토콜에 따라 배양하였다. 말초 혈액 단핵세포(PBMC)를 인간 혈액으로부터 표준 피콜 구배(standard ficoll gradient)를 사용하여 분리하였다. 분리된 세포를 염수 완충액으로 세척하였다. T 세포를 또한 밀테니 바이오텍(독일 베르기슈 글라트바흐 소재)으로부터의 판 T-세포 분리 키트 II를 사용하여 제조업자의 프로토콜로 추가로 분리하였다(또한, 추가의 정보를 위해 실시예 5 참조).

[0149] 증식은 분리된 PBMC 또는 T 세포 집단을 카복시플루오레세인 디아세테이트 석신이미딜 에스테르(CFSE)로 표지하여 평가하였다. CFSE-표지된 PBMC 또는 T 세포를 U-바닥 96-웰 플레이트에 각각 150,000 또는 100,000 세포/웰로 다양한 수의 종양 세포를 사용하여 플레이트링함으로써 10:1 내지 3:1의 T 세포 대 종양 세포 비를 달성하였다. 8 nM 내지 0.08 pM 범위의 시험 분자의 농도를 세포 혼합물에 총 200  $\mu$ l/웰로 10% 인간 또는 소 혈청, 피루브산나트륨 및 비-필수 아미노산이 보충된 RPMI 1640 배지 속에 가하였다. 플레이트를 37 $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub>에서 습윤화된 항온처리기 속에서 항온처리하였다. 3일 후에, 세포를 항체를 사용하여 유동 세포분석을 위해 표지하였다. 세포를 표지하고 이들의 원래의 플레이트 속에서 세척하여 전달 동안 세포 손실을 최소화하고, 모든 표지화(labeling)를 염수 완충액 속에서 0.2% 소 혈청 알부민으로 수행하였다. 우선, 세포를 100 $\mu$ g/ml 인간 IgG와 함께 실온에서 15분 동안 예비-항온처리하였다. 후속적으로, 세포를 다음의 염료-표지된 항체: CD5-PE, CD4-APC, CD8-패시픽 블루(Pacific Blue), CD25-PE-Cy7, 및 또한 7-아미노 악티노마이신 D(이후 7AAD)의 혼합물(총 용적 50  $\mu$ l)과 함께 40분 동안 항온처리하였다. 플레이트를 2회 세척하고, 80 내지 120  $\mu$ l 용적으로 재현탁시키고 즉시 BD LSRII 유동 세포분석기내에서 이동시켜 각각의 웰의 함량의 80%를 획득하였다. 시료 파일을 플로우 조(Flow Jo) 소프트웨어를 사용하여 분석하여 적어도 하나의 세포 분열을 겪은 세포의 퍼센트 및 수를, 이들의 CFSE 프로파일에 따라, 활성화되고 살아있는 CD4<sup>+</sup> 또는 CD8<sup>+</sup> T 세포(7AAD<sup>-</sup>, CD5<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> 또는 7AAD<sup>-</sup> CD5<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>에서 연속적으로 게이팅(gating)함으로써 계산하였다. 평균 값 및 표준 편차는 마이크로소프트 엑셀 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 그래프는 마이크로소프트 엑셀 또는 그래프패드 프리즘(Graphpad Prism)을 사용하여 플롯팅하였다.

[0150] 전체 PBMC로 처리한 다우디 세포 또는 MDA-MB-453 세포로부터의 살아있는 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> 집단의 분석(도 10a 내지 10d)은, 표적 CD19 항원을 표시하는 다우디 세포의 존재하에서 증식하는 세포의 퍼센트 및 세포이 총 수 둘다(도 10a, 10b)에 있어 유의적인 증가를 나타내지만, CD19 항원이 결여된 MDA-MB-453 세포의 존재하에서는 유의적인 증식의 결여를 나타낸다(도 10c, 10d). 일부 증식이 보다 낮은 수준에서 MDA-MB-453 세포 및 전체 PBMC를 사용하여 관찰되었으며, 이는, B-세포(CD19<sup>+</sup>)가 PBMC에 존재하지만, 전체 증식이 비교적 크게 감소하였기 때문이다. 이러한 선택성은 또한 분리된 T-세포를 사용하여 또한 관측되었다. 증식은 CD8<sup>+</sup> T-세포의 경우 CD4<sup>+</sup> T-세포보다 PBMC로 처리한 다우디 세포 또는 MDA-MB-453 세포의 존재하에서 더 높았고(도 10a 내지 10d), TSC078(HD37xOKT3)에 의해 유도된 증식은 일반적으로 TSC054(HD37xG19-4) 또는 TSC079(HD37xHuM291)(도 10a 내지 10d)에 의해 유도된 반응보다 모든 농도에서 더 컸다. 비록 TSC078 및 TSC079가 BiTE 분자보다 더 낮은 농도(예를 들면, 5pM)에서 CD8<sup>+</sup> 세포의 증식의 우수한 유도를 나타내었지만(도 10b), CD4<sup>+</sup> T-세포의 유도된 증식은 TSC054, TSC078, 및 TSC079에 대해 모든 경우에서 BiTE bsc19x3보다 더 낮았다(도 10a).

[0151] 실시예 8

[0152] 폴리펩타이드 이중이량체에 의한 재지시된 T-세포 세포독성

[0153] 표적-의존성 T-세포 세포독성을 유도하는데 있어서 상이한 이특이적인 폴리펩타이드 이중이량체 분자의 효능을 비교하기 위해서, 4개의 상이한 이특이적인 분자를 크롬(<sup>51</sup>Cr) 방출 검정에서 비교하였다. 일반적인 항-CD19 결합 도메인(HD37) 및 3개의 상이한 항-CD3 결합 도메인(TSC054의 경우 G19-4, TSC078의 경우 OKT3, TSC079의 경

우 HuM291)을 갖는 3개의 상이한 이특이적인 분자(실시예 6에 기술된 바와 같은, TSC054, TSC078, TSC079)를 항- $\alpha$ -RON 결합 도메인(4C04) 및 항-CD3 결합 도메인(G19-4)을 지닌 4번째의 이특이적인 분자(실시예 4에 기술된, S0268)와 나란히 시험하였다. 인간 293 세포에서 일시적인 형질감염은 TSC054의 경우 약 2.33  $\mu$ g/mL 단백질, TSC078의 경우 약 0.67  $\mu$ g/mL 단백질, 및 TSC079의 경우 약 3.5  $\mu$ g/mL 단백질을 생산하였다.

[0154] 다우디 버킷 림프종 세포(CD19<sup>+</sup>, RON<sup>-</sup>) 및 BxPC-3 세포(CD19<sup>-</sup>, RON<sup>+</sup>)를 ATCC(버지니아 마나사스 소재)로부터 입수하고 제공된 프로토콜에 따라 배양하였다. 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 인간 혈액으로부터 표준 피콜(ficoll) 구배를 사용하여 분리하였다. 분리된 세포를 염수 완충액 속에서 세척하였다. T 세포를 밀테니 바이오테크(독일 베르기슈 글라트바흐 소재)로부터의 판 T-세포 분리 키트 II를 사용하여 제조업자의 프로토콜에 따라 추가로 분리하였다(추가 정보를 위해 또한 실시예 5 참조).

[0155] 세포독성을 <sup>51</sup>Cr 방출 검정으로 평가하였다. 대략 5 x 10<sup>6</sup> 다우디 또는 BxPC-3 세포를 0.3 mCi의 <sup>51</sup>Cr로 처리하고 75분 동안 37°C에서 항온처리하였다. 75분 후, 세포를 배지(RPMI + 10% FBS)로 3회 세척하고 11.5 mL의 배지 속에 재현탁시켰다. 당해 현탁액으로부터, 50  $\mu$ L를 96 웰 U-바닥 플레이트내로 웰당 분배(약 20,000 세포/웰)하였다. 10 nM 내지 0.1 pM 범위의 이특이적인 분자의 농도를 표적(다우디, BxPC-3) 세포에 가하여 총 용적이 100  $\mu$ L/웰이 되도록 하였다. 표적 세포를 실온에서 15분 동안 항온처리하였다. 이후에, 100  $\mu$ L의 분리된 T-세포(약 200,000)를 가하여 T-세포 대 표적 세포 비가 10:1이 되도록 하였다. 50  $\mu$ L의 0.8% NP-40을 표적 세포를 함유하는 대조군 웰에 가하고, 15분 동안 둔 후, 100  $\mu$ L의 배지를 가하여 총 분해 대조군을 제공하였다.

[0156] 플레이트를 4시간 동안 항온처리하고, 1500 rpm에서 3분 동안 회전시키고, 25  $\mu$ L의 상층액을 각각의 웰로부터 96-웰 루마(Luma) 시료 플레이트의 상응하는 웰로 이전시켰다. 시료 플레이트를 화학 안전성 후드(hood) 속에서 18시간 동안 공기건조되도록 한 후, 방사활성을 표준 프로토콜을 사용하여 탐카운트 신틸레이션 카운터(Topcount scintillation counter) 위에서 관독하였다.

[0157] 세포독성 데이터의 분석은 항- $\alpha$ -RON 지시된 이특이적인 분자 S0268로부터 다우디(RON<sup>-</sup>) 세포 상에서 오프-표적 세포독성의 결여를 나타내었다(도 11a). 유사하게, T-세포의 부재하에서 TSC054로 처리한 다우디 세포로부터 관측된 직접적인 세포독성은 결여되었다(도 11a). 그러나, 강력한 T-세포 지시된 세포독성이 T-세포 및 항-CD19 지시된 이특이적인 분자(TSC054)의 존재하에서 다우디 세포로 관찰되었으며, 10 내지 100 pM(도 11a) 사이의 농도에서 최대 분해에 도달하였다. 유사하게, 제2의 T-세포 공여체(도 11b)를 사용하여, BxPC-3(CD19<sup>-</sup>) 세포의 오프-표적 세포독성은 CD19-지시된 이특이적인 TSC054, TSC078, 또는 TSC079, 또는 CD19-지시된 BiTE bsc19x3에서 관찰되지 않았다. 항- $\alpha$ -RON 지시된 S0268 이특이적인 분자는 BxPC-3(RON<sup>+</sup>) 세포에서 세포독성을 유도하여, 10 내지 100 pM 사이에서 최대에 이르렀다(도 11b).

[0158] 실시예 9

[0159] 힌지 서열이 변경된 폴리펩타이드 이종이량체에 의한 표적-의존성 T-세포 증식의 조절

[0160] 표적-의존성 T-세포 활성화 및 증식을 유도하는데 있어서 상이한 이특이적인 폴리펩타이드 이종이량체 분자의 효율을 비교하기 위해서, 6개의 상이한 이특이적인 이종이량체(TSC100, TSC127, TSC165, TSC166, TSC167 및 TSC168)를 일반적인 항-CD19 결합 도메인(HD37), 일반적인 항-CD3 결합 도메인(크리스7(Cris7)) 및 5개의 상이한 힌지 작체물(TSC100 및 TSC127의 경우 IgG1 SCC-P 힌지, TSC165의 경우 인간 IgG1 코어 힌지에 연결된 제1의 Val 잔기의 부재하에 IgA2 힌지, TSC166의 경우 인간 IgG1 코어 힌지에 연결된 IgG1 SSS-P 힌지, TSC167의 경우 IgG1 코어 힌지에 연결된 돌연변이된 IgG3 힌지의 일부, 및 TSC168의 경우 IgG1 코어 힌지에 연결된 제1의 Val의 부재하에서 IgM CH2 도메인)과 비교하였다.

[0161] 보다 상세하게는, 이특이적인 이종이량체 TSC100는 실시예 6에 기술된 바와 같다.

[0162] 이특이적인 이종이량체 TSC127은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC125(크리스7 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 CH1) 및 TSC096(HD37 CH2(ADCC/CDC 널) CH3 C $\kappa$ (YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC125는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 인간화된 크리스7(항-CD3) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC125의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 865 및 874에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC096은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: HD37(항-CD19) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 C $\kappa$ (YAE)를

포함한다. TSC096의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 807 및 825에 설정되어 있다.

- [0163] 이특이적인 이종이량체 TSC165는 단일쇄 폴리펩타이드 TSC157(크리스7 IgA2UH CH2(ADCC/CDC 널) CH3 CH1) 및 TSC161(HD37 IgA2UH CH2(ADCC/CDC 널) CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC157는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 인간화된 크리스7(항-CD3) scFv, 인간 IgG1 코어 힌지에 연결된 제1의 Val의 부재하의 인간 IgA2 힌지, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC157의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 866 및 875에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC161은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: HD37(항-CD19) scFv, 인간 IgG1 코어 힌지에 연결된 제1의 Val의 부재하의 인간 IgA2 힌지, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC161의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 870 및 879에 설정되어 있다. TSC157 및 TSC161에 사용된 힌지의 아미노산 서열은 서열 번호 748에 설정되어 있다.
- [0164] 이특이적인 이종이량체 TSC166은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC158(크리스7 IgG1miniUH CH2(ADCC/CDC 널) CH3 CH1) 및 TSC162(HD37 IgG1miniUH CH2(ADCC/CDC 널) CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC158은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 인간화된 크리스(크리스)7(항-CD3) scFv, 인간 IgG1 코어 힌지와 함께 연결된 인간 IgG1 SSC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC158의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 867 및 876에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC162는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: HD37(항-CD19) scFv, 인간 IgG1 코어 힌지와 함께 연결된 인간 IgG1 SSC-P 힌지, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC162의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 871 및 880에 설정되어 있다. TSC158 및 TSC162에 사용된 힌지의 아미노산 서열은 서열 번호 750에 설정되어 있다.
- [0165] 이특이적인 이종이량체 TSC167은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC159(크리스7 IgG3UH CH2(ADCC/CDC 널) CH3 CH1) 및 TSC163(HD37 IgG3UH CH2(ADCC/CDC 널) CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC159는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 인간화된 크리스7(항-CD3) scFv, 인간 IgG1 코어 힌지와 함께 연결된 돌연변이된 인간 IgG3 힌지의 일부, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC159의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 868 및 877에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC163은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: HD37(항-CD19) scFv, 인간 IgG1 코어 힌지와 함께 연결된 돌연변이된 인간 IgG3 힌지의 일부, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC163의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 872 및 881에 설정되어 있다. TSC159 및 TSC163에 사용된 힌지의 아미노산 서열은 서열 번호 751에 설정되어 있다.
- [0166] 이특이적인 이종이량체 TSC168은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC160(크리스7 IgMCH2UH CH2(ADCC/CDC 널) CH3 CH1) 및 TSC164(HD37 IgMCH2UH CH2(ADCC/CDC 널) CH3 Cκ(YAE))를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC160은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 인간화된 크리스7(항-CD3) scFv, 인간 IgG1 코어 힌지에 연결된 제1의 Val의 부재하의 인간 IgM CH2, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. TSC160의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 869 및 878에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC163은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: HD37(항-CD19) scFv, 인간 IgG1 코어 힌지에 연결된 제1의 Val의 부재하의 인간 IgM CH2, 인간 IgG1 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 IgG1 CH3, 및 인간 Cκ(YAE)를 포함한다. TSC164의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 873 및 882에 설정되어 있다. TSC160 및 TSC164에 사용된 힌지의 아미노산 서열은 서열 번호 759에 설정되어 있다.
- [0167] 양성 대조군으로서, bsc19x3로 공지된 이특이적인 T-세포 관여 분자(BiTE)를 또한 제조하였다(참조: 미국 특허 제7,635,472호). bsc19x3에 대한 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 809 및 827에 설정되어 있다.
- [0168] 인간 293 세포에서 일시적인 형질감염은 TSC100의 경우 3.2μg 단백질/mL의 배양물, TSC127의 경우 6.1μg 단백질/mL의 배양물, TSC165의 경우 4.8μg 단백질/mL의 배양물, TSC166의 경우 6.2μg 단백질/mL의 배양물, TSC167의 경우 6.4μg 단백질/mL의 배양물, 및 TSC168의 경우 6.4μg/mL 단백질을 생산하였다.
- [0169] 다우디 버킷의 림프종 세포(CD19<sup>+</sup>) 및 C4-2(CD19<sup>-</sup>) 전립샘 암종 세포를 ATCC(버지니아 마나사스 소재) 및 MD 앤더슨 암 센터(Anderson Cancer Center)(텍사스 휴스턴 소재)로부터 입수하고 제공된 프로토콜에 따라 배양하였다. T 세포를 밀테니 바이오테크(독일 베르기슈 글라트바흐 소재)로부터의 관 T-세포 분리 키트 II를 사용하여 분리하였다(추가적 정보를 위해 실시예 5를 또한 참조).

- [0170] 증식은 분리된 T 세포 집단을 카복시플루오레세인 디아세테이트 석신이미딜 에스테르(CFSE)를 사용하여 표지화함으로써 평가하였다. CFSE-표지된 T 세포를 U-바다 96-웰 플레이트 속에 100,000 세포/웰로, 10,000개 종양 세포/웰과 함께 플레이팅하여 10:1의 T 세포 대 종양 세포 비를 달성하였다. 5 nM 내지 0.005 pM 범위의 시험 분자의 농도를 세포 혼합물에 총 200  $\mu$ l/웰로 10% 인간 또는 소 혈청, 피루브산나트륨 및 비-필수 아미노산이 보충된 RPMI 1640 배지 속에서 가하였다. 플레이트를 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 습윤화된 항온처리기 속에서 항온처리하였다. 3일 후, 세포를 항체로 유도 세포분석을 위해 표지하였다. 세포를 표지하고 이들의 원래의 플레이트 속에서 세척하여 이전 동안 세포 손실을 최소화하고, 모든 표지화를 염수 완충액 속에서 0.2% 소 혈청 알부민을 사용하여 수행하였다. 우선, 세포를 100 $\mu$ g/ml의 인간 IgG와 함께 실온에서 15분 동안 예비-항온처리하였다. 후속적으로, 세포를 다음 염료-표지된 항체: CD5-PE, CD4-APC, CD8-페시픽 블루, CD25-PE-Cy7, 및 또한 7-아미노 악티노마이신 D(이후 7AAD)의 혼합물(총 용적 50  $\mu$ l)과 함께 40분 동안 항온처리하였다. 플레이트를 2회 세척하고, 80 내지 120  $\mu$ l 용적 속에 재현탁시키고 BD LSRII 유도 세포분석기 속에서 즉시 이동시켜 각각의 웰의 함량의 80%를 획득하였다. 시료 파일을 플로우조 소프트웨어를 사용하여 분석함으로써 적어도 하나의 세포 분열을 겪은 세포의 퍼센트 및 수를 이들의 CFSE 프로파일에 따라서, 활성화되고 살아있는 CD4<sup>+</sup> 또는 CD8<sup>+</sup> T 세포(각각 7AAD<sup>-</sup>, CD5<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> 또는 7AAD<sup>-</sup> CD5<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>)를 후속적으로 게이팅함으로써 계산하였다. 평균 값 및 표준 편차를 마이크로소프트 엑셀 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 그래프는 마이크로소프트 엑셀 또는 그래프패드 프리즘을 사용하여 플롯팅하였다.
- [0171] 분리된 T-세포로 처리한 다우디 세포 또는 C4-2 세포로부터의 살아있는 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> 집단의 분석은, 표적 CD19 항원을 표시하는 다우디 세포의 존재하에서 증식하는 세포의 퍼센트 및 세포의 총 수 둘다에 있어 유의적인 증가를 나타내었지만, CD19 항원이 결여된 C4-2 세포의 존재하에서는 유의적인 증식의 결여를 나타낸다(도 12). CD8<sup>+</sup> 세포의 증식은 디폴트(default) IgG1 힌지(TSC100)를 지닌 이특이적인 분자 및 또한 보다 긴 힌지를 가진 것들(TSC166, TSC167, TSC168)의 경우 매우 유사하였다. 저 농도에서 약간 더높은 CD8<sup>+</sup> 증식이 보다 짧은 IgG2 상부 힌지를 지닌 이특이적인 분자(TSC165)로 관찰되었다. 유사하게, 그러나 보다 현저한 차이가 CD4<sup>+</sup> 세포의 증식으로 관찰되었으며, 여기서 보다 짧은 IgG2 힌지를 함유하는 분자(TSC165)는 표준 IgG1 힌지(TSC100)보다 최대 농도에서 보다 높은 증식을 나타내었고, 보다 긴 힌지를 가진 분자(TSC166, TSC167, TSC168)는 보다 낮은 증식을 나타내었다.
- [0172] IgA2 힌지의 차등적인 활성을 확인하기 위해, 제2의 증식 실험을 보다 낮은 단백질 농도에 대한 적정으로 수행하여(도 13), IgA2 힌지를 특징으로 하는 이특이적인 분자(TSC165)를 디폴트 IgG1 힌지를 특징으로 하는 이특이적 분자(TSC127) 및 bsc19x3 BiTE 분자의 2개의 상이한 생산 로트에 대해 비교하였다. 앞서의 실험과 유사하게, CD8<sup>+</sup> 세포의 증식과 함께 변화는 거의 관측되지 않았으며, TSC165는 bsc19x3에 대해 비교가능하거나 보다 큰 증식의 유도를 나타내었으며, 이는 궁극적으로 TSC127에 대해 약간 더 높거나 비교가능한 증식을 나타내었다. 다시, 앞서의 실험과 유사하게, 이들 경향성은 CD4<sup>+</sup> 세포 증식, 비교가능한 증식을 나타내는 TSC165 및 bsc19x3와 함께 확대된 양상으로 반복되었으며, 이는 궁극적으로 TSC127의 것보다 현저히 컸다.
- [0173] 실시예 10
- [0174] 힌지 서열이 변경된 폴리펩타이드 이종이량체에 의한 재지시된 T-세포 세포독성의 조절
- [0175] 표적-의존성 T-세포 세포독성을 유도하는데 있어서 이특이적인 폴리펩타이드 이종이량체 분자내 힌지 조성의 변화의 효능을 비교하기 위하여, 5개의 상이한 이특이적인 분자를 크롬(<sup>51</sup>Cr) 방출 검정에서 비교하였다. 일반적인 항-CD19 결합 도메인(HD37), 일반적인 항-CD3 결합 도메인(크리스7) 및 5개의 상이한 힌지 작제물(TSC100 및 TSC127의 경우 IgG1 SCC-P 힌지, TSC165의 경우 인간 IgG1 코어 힌지에 연결된 제1의 Val의 부재하의 IgA2 힌지, TSC166의 경우 인간 IgG1 코어 힌지에 연결된 IgG1 SSS-P 힌지, TSC167의 경우 인간 IgG1 코어 힌지에 연결된 돌연변이된 IgG3 힌지의 일부, 및 TSC168의 경우 인간 IgG1 코어 힌지에 연결된 제1의 Val 부재하의 IgM CH2 도메인)을 지닌 5개의 상이한 이특이적인 분자(실시예 9에서 기술된 바와 같은 TSC100, TSC165, TSC166, TSC167 및 TSC168)를 비교하였다.
- [0176] 다우디 버킷의 림프종 세포(CD19<sup>+</sup>, RON<sup>-</sup>)를 ATCC(버지니아주 마나사스 소재)로부터 입수하고 제공된 프로토콜에



따라 배양하였다. T 세포를 밀테니 바이오텍(독일 베르기슈 글라트바흐 소재)로부터의 판(Pan) T-세포 분리 키트를 사용하여 제조업자의 프로토콜에 따라 분리하였다(추가 정보를 위해 실시예 5를 또한 참조).

[0177] 세포독성은 <sup>51</sup>Cr 방출 검정으로 평가하였다. 대략 5x 10<sup>6</sup>개 다우디 세포를 0.3 mCi의 <sup>51</sup>Cr로 처리하고 75분 동안 37°C에서 항온처리하였다. 75분 후, 세포를 배지(RPMI + 10% FBS)로 3회 세척하고 11.5 mL의 배지 속에 재현탁시켰다. 당해 현탁액으로부터, 50 µL를 96 웰 U-바닥 플레이트(약 20,000개 세포/웰)내로 웰당 분배하였다. 10 nM 내지 0.1 pM 범위의 이특이적인 분자의 농도를 표적(다우디) 세포에 가하여 총 용적이 100 µL/웰이 되도록 하였다. 표적 세포를 실온에서 15분 동안 항온처리하였다. 이후에, 100 µL의 분리된 T-세포(약 200,000)를 가하여 10:1의 T-세포 대 표적 세포 비를 달성하였다. 50 µL의 0.8% NP-40를 표적 세포를 함유하는 대조군 웰에 가하고, 15분 동안 둔 후, 100 µL의 배지를 가하여 총 분해 대조군을 제공하였다.

[0178] 플레이트를 4시간 동안 항온처리하고, 1500 rpm에서 3분 동안 회전시키고, 25 µL의 상층액을 각각의 웰로부터 96-웰 루마(Luma) 시료 플레이트의 상응하는 웰에 이전시켰다. 시료 플레이트를 화학적 안전성 후드 속에서 18시간 동안 공기 건조되도록 한 후, 방사활성을 탐카운트 신틸레이션 카운터(Topcount scintillation counter) 상에서 표준 프로토콜을 사용하여 판독하였다.

[0179] 세포독성 데이터의 분석은, T-세포 및 항-CD19 지시된 이특이적인 분자(TSC100 - TSC168)의 존재하에서 다우디 세포를 사용한 강력한 T-세포 지시된 세포독성이 5 내지 50 pM 사이의 농도에서 최대 분해에 이르렀음을 나타내었다(도 14). 실시예 9에서 관찰된 경향과 유사하게, 보다 짧은 IgA2 상부 힌지 영역을 지닌 이특이적인 분자(TSC165)는 표준 IgG1 상부 힌지 영역을 지닌 분자(TSC100)에 대해 비교가능하거나 보다 큰 세포독성을 나타낸 반면, 보다 긴 상부 힌지 영역을 가진 분자(TSC166, TSC167, TSC168)는 세포독성을 유도하는데 있어서 거의 효능이 없었다.

[0180] 실시예 11

[0181] CH3-CH1 및 CH3-C $\kappa$  링커 변이를 갖는 이특이적인 이중이량체

[0182] CH3-CH1 및 CH3-C $\kappa$  링커 변이를 갖는 다음의 이특이적인 이중이량체를 제조하였다:

[0183] 이특이적인 이중이량체 TSC151는 단일쇄 폴리펩타이드 TSC145 및 TSC148를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC145는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 인간화된 크리스7(항-CD3) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함하였다. 인간 CH3 및 인간 IgG1 CH1은 서열 GGGSS(서열 번호: 847)을 갖는 링커에 의해 연결되어 있다. TSC145의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 853 및 859에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC148은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: HD37(항-CD19) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 CH3, 및 인간 C $\kappa$ (YAE)를 포함한다. 인간 CH3 및 인간 C $\kappa$ (YAE)는 서열 GGGSR(서열 번호 850)를 갖는 링커와 연결되며, 여기서 R은 대안적으로 인간 C $\kappa$ (YAE)의 제1의 아르기닌으로 간주될 수 있다. TSC148의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 856 및 862에 설정되어 있다.

[0184] 이특이적인 이중이량체 TSC152는 단일쇄 폴리펩타이드 TSC146 및 TSC149를 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC146은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 인간화된 크리스7(항-CD3) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. 인간 CH3 및 인간 IgG1 CH1은 서열 SYSPNS(서열 번호 848)를 갖는 링커에 의해 연결되어 있다. TSC146의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 854 및 860에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC149는 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: HD37(항-CD19) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 CH3, 및 인간 C $\kappa$ (YAE)를 포함한다. 인간 CH3 및 인간 C $\kappa$ (YAE)는 서열 SYSPNSR(서열 번호 851)를 갖는 링커에 의해 연결되어 있으며, 여기서 R은 인간 C $\kappa$ (YAE)의 제1의 아르기닌으로 간주된다. TSC149의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 857 및 863에 설정되어 있다.

[0185] 이특이적인 이중이량체 TSC153은 단일쇄 폴리펩타이드 TSC147 및 TSC150을 포함한다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC147은 이의 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지: 인간화된 크리스7(항-CD3) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 CH3, 및 인간 IgG1 CH1을 포함한다. 인간 CH3 및 인간 IgG1 CH1은 서열 SSLNTPNS(서열 번호 849)를 갖는 링커에 의해 연결되어 있다. TSC147의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 855 및 861에 설정되어 있다. 단일쇄 폴리펩타이드 TSC150은 이의 아미노 말단으로부터 카복실

말단까지: HD37(항-CD19) scFv, 인간 IgG1 SCC-P 힌지, 인간 CH2(ADCC/CDC 널), 인간 CH3, 및 인간 C $\kappa$ (YAE)를 포함한다. 인간 CH3 및 인간 C $\kappa$ (YAE)는 서열 SSLNTPNSR(서열 번호 852)를 갖는 링커에 의해 연결되어 있으며, 여기서 R은 대안적으로 인간 C $\kappa$ (YAE)의 제1의 아르기닌으로 간주된다. TSC150의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호 858 및 864에 설정되어 있다.

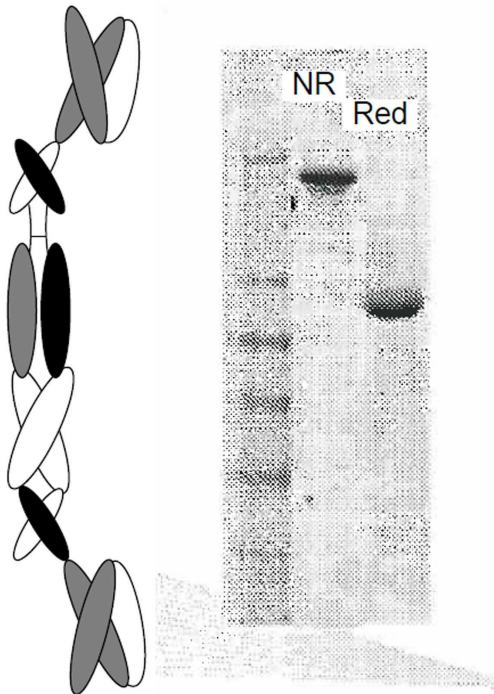
[0186] 상기 이특이적인 이중이량체를 실시예 1에 따라 발현시켰다. 다음 발현 수준이 획득되었다: TSC151의 경우 9.2  $\mu$ g 단백질/ml의 배양물, TSC152의 경우 11.2  $\mu$ g 단백질/ml의 배양물, 및 TSC153의 경우 14.7  $\mu$ g 단백질/ml의 배양물. 비교시, 약 6  $\mu$ g 단백질/ml의 배양물이 아미노산 서열 KSR(서열 번호 846)를 갖는 CH3-CH1 및 CH3-C $\kappa$  링커를 지닌 이중이량체에 대해 획득되었다.

[0187] 위에서 기술된 다양한 양태들은 조합하여 추가의 양태들을 제공할 수 있다. 본 명세서에서 언급되고/되거나 출원 서지사항에 나열된 미국 특허, 미국 특허 공개 공보, 미국 특허원, 외국 특허, 외국 특허원 및 비-특허 공보 모두는, 이의 전문이 참조로 본원에 포함된다. 양태들의 국면들은 필요에 따라, 변형됨으로써 각종 특허, 특허원 및 공보의 개념을 사용하여 여전히 추가의 양태들을 제공할 수 있다.

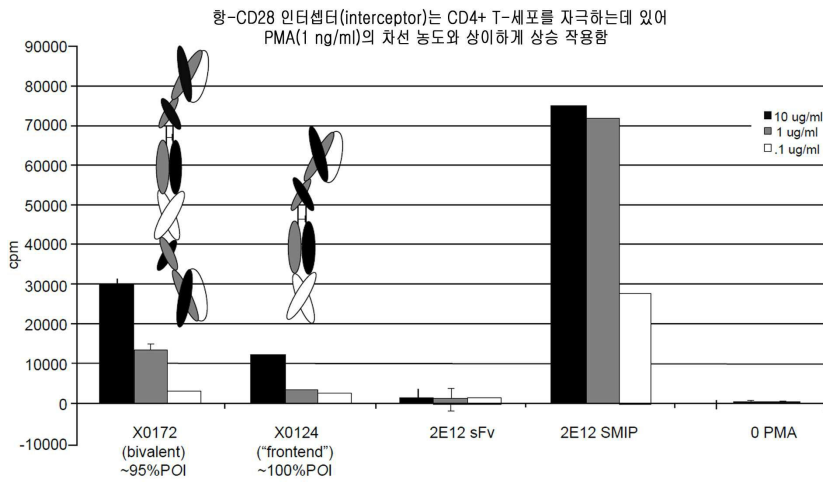
[0188] 이들 및 다른 변화는 상기의 상세한 설명의 관점에서 양태들에 대해 이루어질 수 있다. 일반적으로, 다음의 특허청구범위에서, 사용된 용어들은 특허청구범위를 명세서 및 특허청구범위에 기재된 구체적인 양태들로 한정하는 것으로 해석되지 않아야 하지만, 이러한 특허청구범위가 권리를 부여하는 균등물들의 완전한 범위와 함께 모든 가능한 양태들을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 특허청구범위는 본 기재내용에 의해 제한되지 않는다.

## 도면

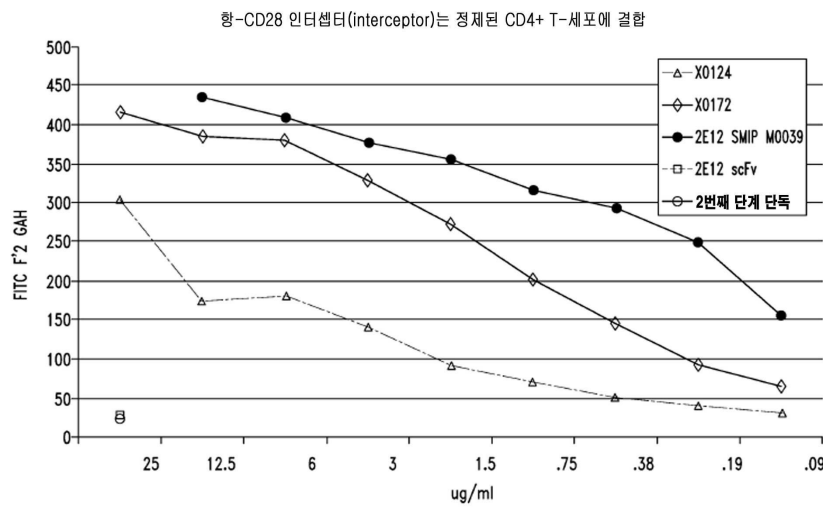
### 도면1



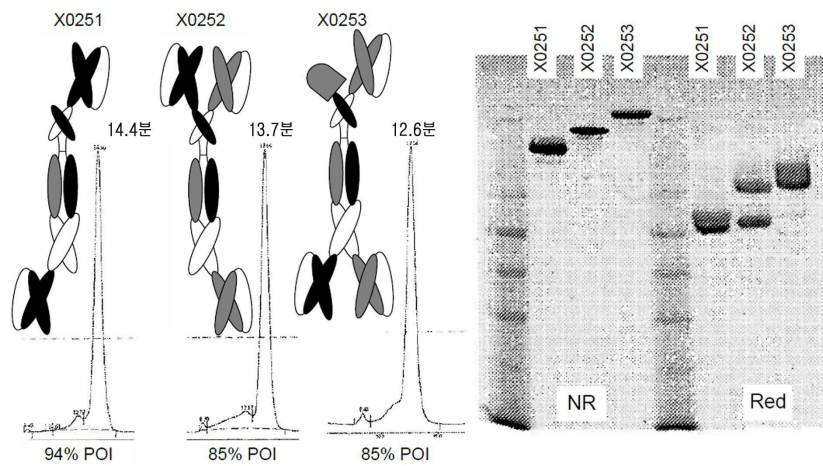
도면2



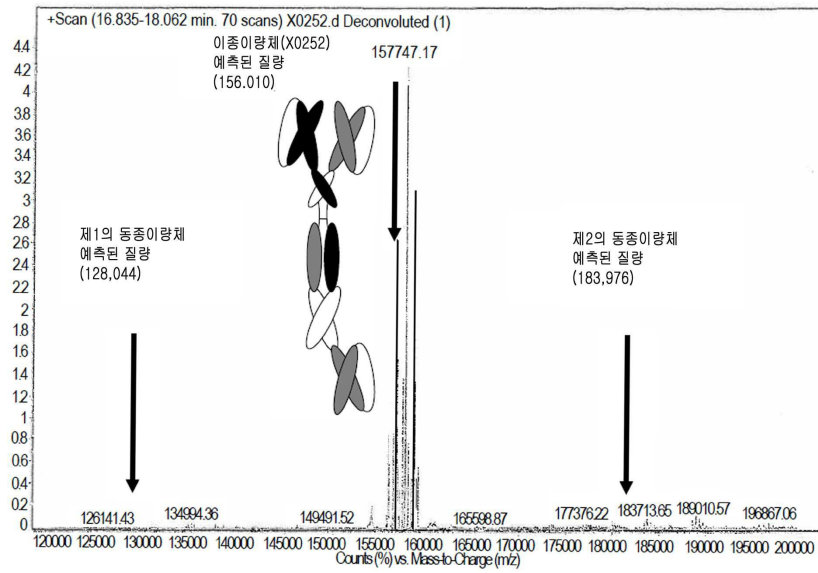
도면3



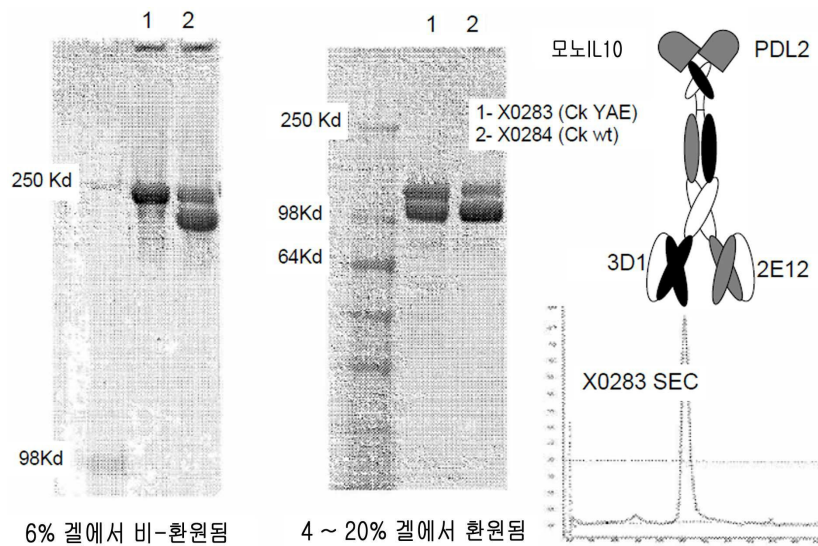
도면4



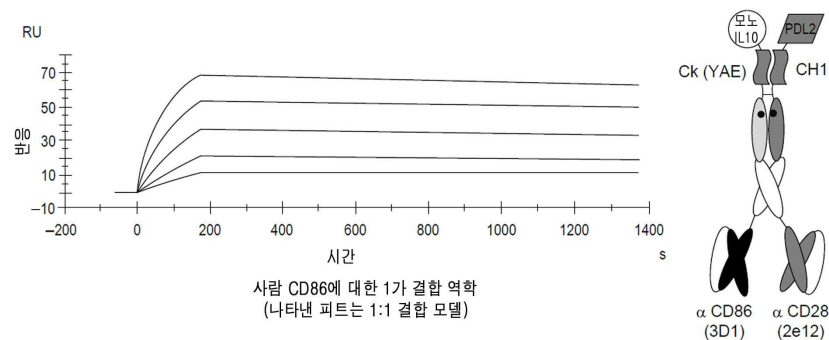
도면5



도면6



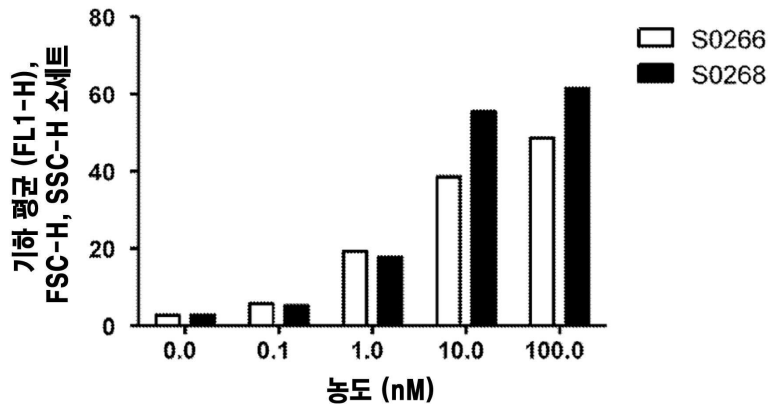
도면7





도면8a

**MDA-MD-453 세포에 대한 이특이적인  $\alpha$ RON x  $\alpha$ CD3 작제물의 결합**

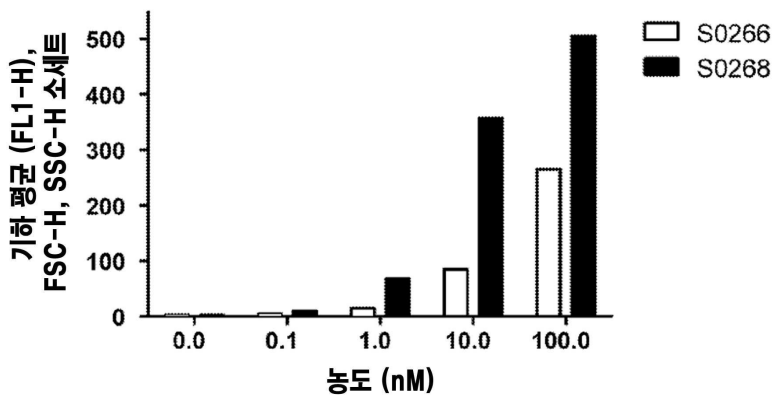


S0266 =  $\alpha$ RON x  $\alpha$ CD3 스크르피온

S0268 =  $\alpha$ RON x  $\alpha$ CD3 인터셉터

도면8b

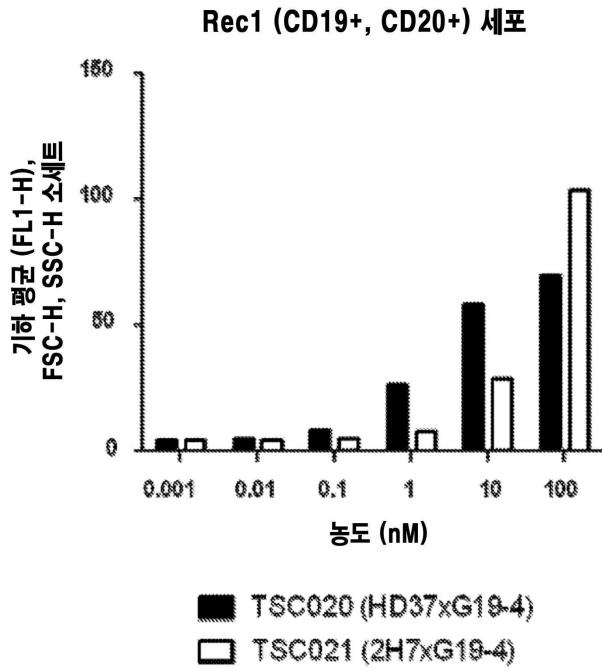
**분리된 T 세포에 대한 이특이적인  $\alpha$ RON x  $\alpha$ CD3 작제물의 결합**



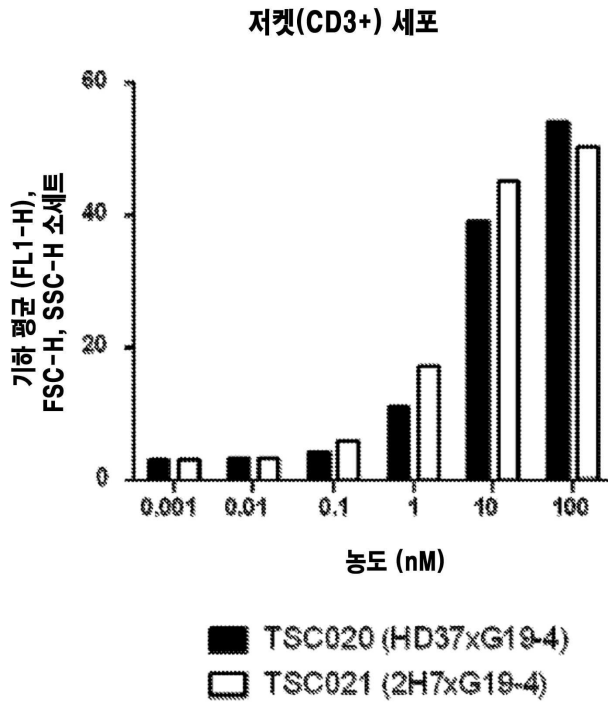
S0266 =  $\alpha$ RON x  $\alpha$ CD3 스크르피온

S0268 =  $\alpha$ RON x  $\alpha$ CD3 인터셉터

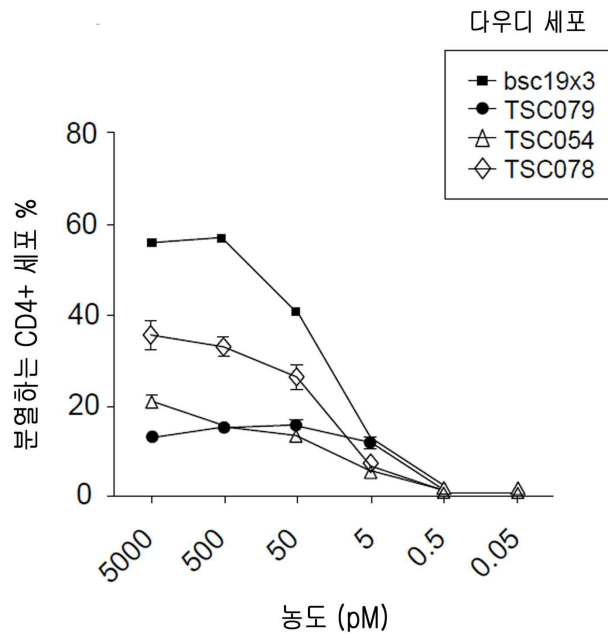
도면9a



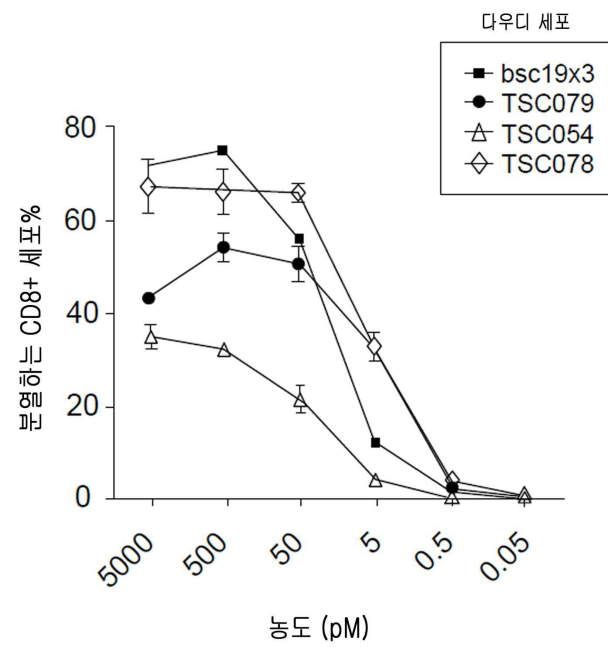
도면9b



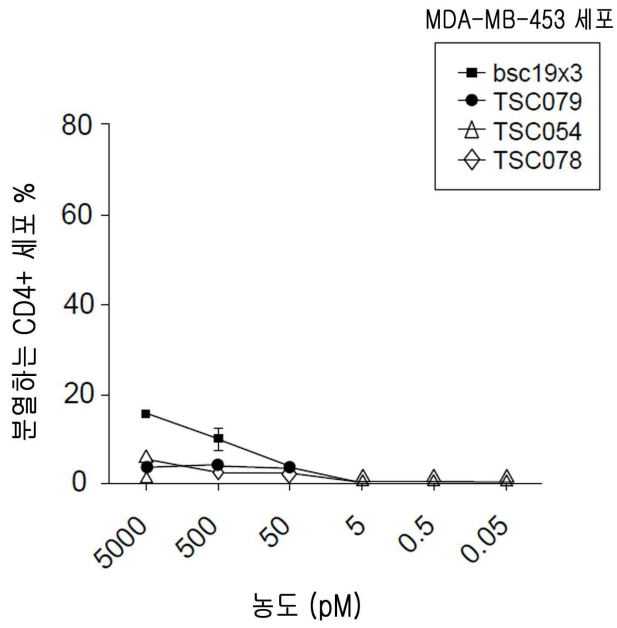
도면10a



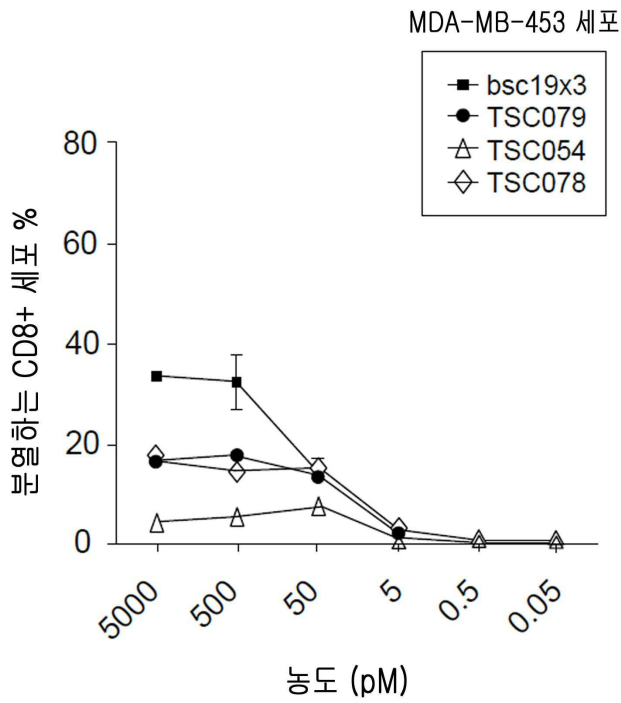
도면10b



도면10c

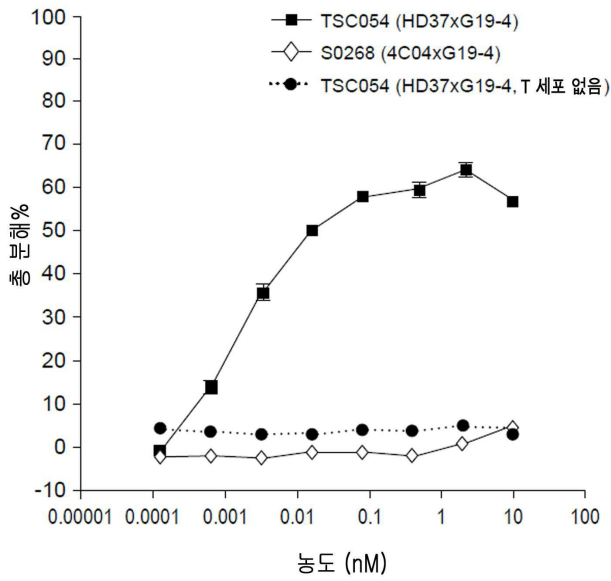


도면10d



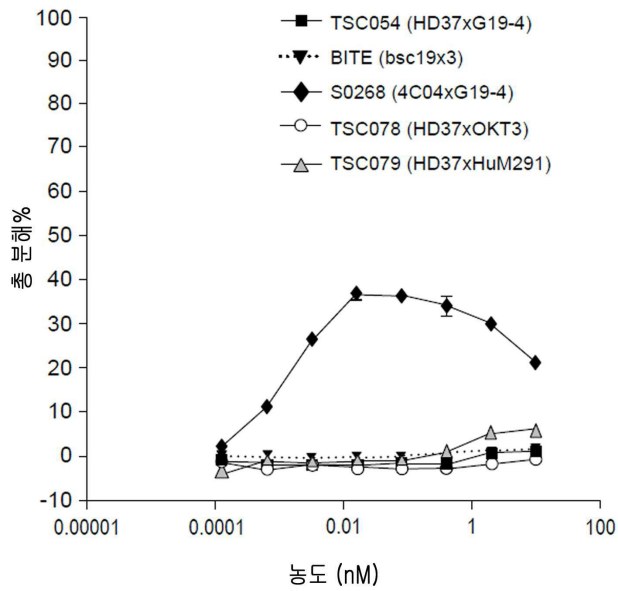
도면11a

다우디 세포의 T-세포 지시된  
세포독성(4시간째)

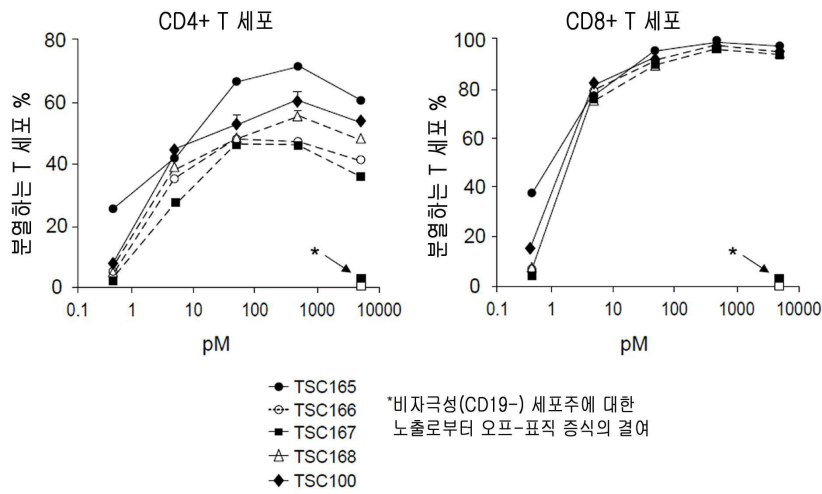


도면11b

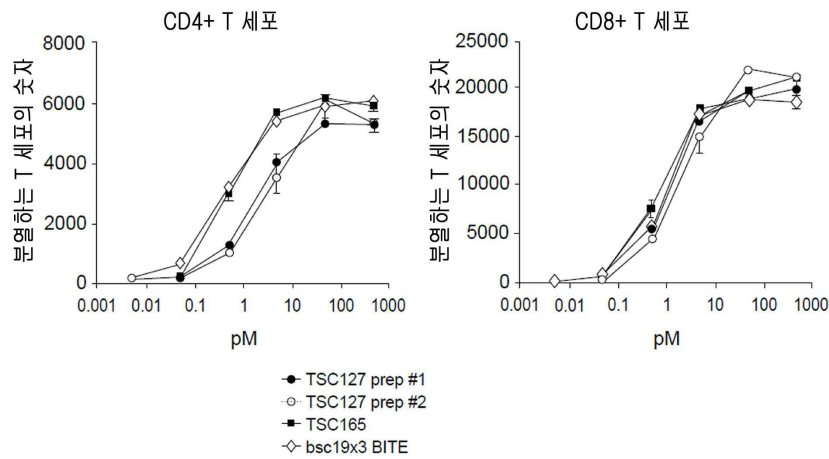
BxPC-3의 T-세포 지시된  
세포독성(4시간째)



도면12

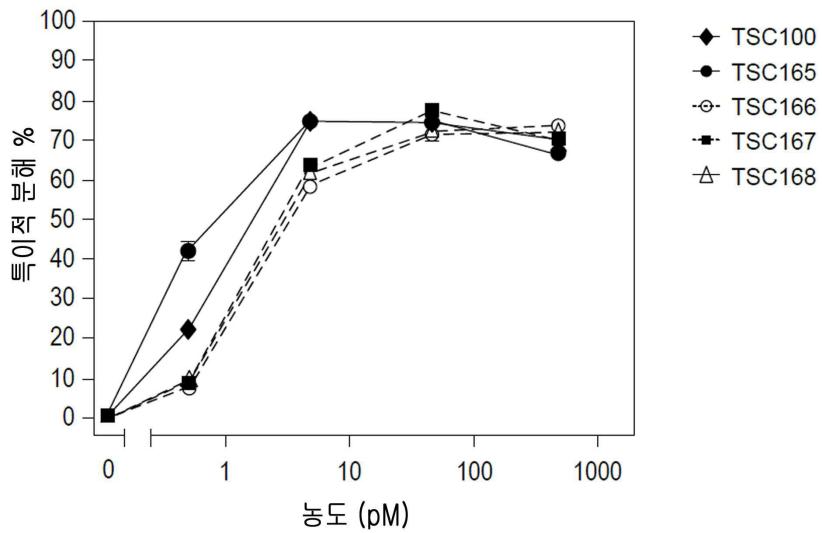


도면13



도면14

4-hr <sup>51</sup>Cr방출에 의해 측정된 바와 같은 세포특성  
10:1비의 T 세포 대 다우디 세포



서열 목록

<110> Emergent Product Development Seattle, LLC

<120> HETERODIMER BINDING PROTEINS AND USES THEREOF

<130> IPA120633

<150> US 61/290,840

<151> 2009-12-29

<150> US 61/365,266

<151> 2010-07-16

<150> US 61/366,743

<151> 2010-07-22

<160> 882

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 2088

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> nucleotide sequence of 2E12CH1CH2CH3Ck (X0130)

<400> 1

caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc agcgtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acatgcaccg tctcagggtt ctcatataacc ggctatgggtg taaactgggt tcgccagcct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggaatg atatgggggtg atggaagcac agactataat 180

tcagctctca aatccagact atcgatcacc aaggacaact ccaagagcca agttttctta 240

aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccagataact actgtgctcg ggatggttat 300

agtaactttc attactatgt tatggactac tgggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tctgggggtg gaggctctgg tggcggtgga tccggcggag gtgggtcggg tggcggcggg 420

tctgacattg tgctcaccca atctccagct tctttggctg tgtctctagg tcagagagcc 480

accatctcct gcagagccag tgaagtgtt gaatattatg tcacaagttt aatgcagtgg 540

taccaacaga aaccaggaca gccacccaaa ctctcatct ctgctgctag caacgtagaa 600

tctgggggtcc ctgccaggtt tagtggcagt gggctctggga cagactttag cctcaacatc 660

catcctgtgg aggaggatga tattgcaatg tatttctgtc agcaaagtag gaaggttcca 720

tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaagtctc cgagcgcctc caccaagggc 780

ccatcggctct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctggggggcac agcggccctg 840  
 ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgag ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 900  
 ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgct gtcttacagt cctcaggact ctactccctc 960  
 agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 1020

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagttc gtacggagcc caaatcttct 1080  
 gacaaaaactc acacatgccc accgtgccc a tccggagcac ctgaactcct ggggtggaccg 1140  
 tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag gacaccctca tgatctccc gaccctgag 1200  
 gtacatgcg tgggtgggga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1260  
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1320  
 acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctgc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1380  
 tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1440  
 gccaaagggc agccccgaga accacagggtg tacaccctgc ccccatccc ggatgagctg 1500

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc 1560  
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag acaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1620  
 gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1680  
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1740  
 aagagcctct cctgtctcc gggtaaatct agaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac 1800  
 ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 1860  
 aacttctatc ccagagagcg caaagtacag tggaaaggtgg ataacgcct ccaatcgggt 1920  
 aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 1980

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 2040  
 catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagag 2088

<210> 2

<211> 696

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> amino acid sequence of 2E12CH1CH2CH3Ck (X0130)

<400> 2

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr





Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe  
 275 280 285

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly  
 290 295 300

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu  
 305 310 315 320

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr  
 325 330 335

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys  
 340 345 350

Val Arg Thr Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro  
 355 360 365

Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 370 375 380

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 385 390 395 400

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 405 410 415

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 420 425 430

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 435 440 445

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 450 455 460

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 465 470 475 480

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 485 490 495

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 500 505 510

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

515                      520                      525  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 530                      535                      540

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 545                      550                      555                      560

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 565                      570                      575

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr  
 580                      585                      590

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu  
 595                      600                      605

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro  
 610                      615                      620

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly  
 625                      630                      635                      640

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr  
 645                      650                      655

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His  
 660                      665                      670

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val  
 675                      680                      685

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 690                      695

<210> 3

<211> 2142

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence of CKCH2CH3CH1-H68-2E12

(X0168)

<400> 3

actgtggctg caccatctgt cttcatcttc cgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgect gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120  
 aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180  
  
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgetga gcaaagcaga ctacgagaaa 240  
 caciaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt caciaagagc 300  
 ttcaacaggg gagagcgtac ggagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 360  
 tgcccatccg gagcacctga actcctgggt ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa 420  
 cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 480  
 agccacgaag acctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 540  
 gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 600  
 accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 660  
  
 gccctcccag cccccatga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 720  
 caggtgtaca cctgcccc atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc 780  
 tgcttggtca aaggcttcta tccaagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 840  
 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc 900  
 tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 960  
 gtgatgatg aggtcttca caaccactac acgcagaaga gcctctcct gtctccgggt 1020  
 aatctagag ctccaccaa gggeccatcg gtcttcccc tggcacctc ctccaagagc 1080  
 acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgagccggtg 1140  
  
 acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acacctccc ggctgtccta 1200  
 cagtctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 1260  
 accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 1320  
 gttactcat tattcaacca agaagttaa attcccttga ccgaaagtt cagcccgaat 1380  
 tctcaggtgc agctgaagga gtcaggacct ggacagctgg cgccctcaca gacctgtcc 1440  
 atcacatgca ccgtctcagg gttctcatta accggtatg gtgtaaaactg ggttcgccag 1500  
 cctccaggaa aggtcttga gtggctggga atgatatggg gtgatggaag cacagactat 1560  
 aattcagctc tcaaatccag actatgatc accaaggaca actccaagag ccaagtttc 1620  
  
 ttaaaaatga acagtctgca aactgatgac acagccagat actactgtgc tcgggatggt 1680  
 tatagtaact ttattacta tgttatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 1740  
 tcctctgggg gtggaggtc tgggtggcgt ggatccggcg gaggtgggtc ggttggcggc 1800  
 ggatctgaca ttgtctcac ccaatcteca gcttctttgg ctgtgtctct aggtcagaga 1860  
 gccaccatct cctcagagc cagtgaaagt gttgaatatt atgtcacaag tttaatgcag 1920

tggtaccaac agaaaccagg acagccaccc aaactcctca tctctgctgc tagcaacgta 1980  
 gaatctgggg tcctgccag gtttagtggc agtgggtctg ggacagactt tagcctcaac 2040  
 atccatcctg tggaggagga tgatattgca atgtatttct gtcagcaaag taggaaggtt 2100

ccatggacgt tcggtggagg caccaagctg gaaatcaagt ga 2142

<210> 4

<211> 713

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Amino acid sequence of CKCH2CH3CH1-H68-2E12

(X0168)

<400> 4

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 165 170 175  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 180 185 190  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 195 200 205  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 210 215 220  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 225 230 235 240  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
 245 250 255  
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
 260 265 270  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 275 280 285  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
 305 310 315 320  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
 325 330 335  
 Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 340 345 350  
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
 355 360 365  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 370 375 380  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 385 390 395 400  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

405 410 415  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

420 425 430  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu  
 435 440 445

Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln  
 450 455 460

Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ser Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser  
 465 470 475 480  
 Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr Gly Val Asn

485 490 495  
 Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile  
 500 505 510

Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu  
 515 520 525

Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn  
 530 535 540  
 Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly

545 550 555 560  
 Tyr Ser Asn Phe His Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 565 570 575

Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln  
 595 600 605  
 Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser

610 615 620  
 Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Val Thr Ser Leu Met Gln  
 625 630 635 640

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Ala  
 645 650 655

Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly  
 660 665 670

Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp

675 680 685  
 Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Trp Thr Phe

690 695 700

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

705 710

<210> 5

<211> 1770

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence of 2E12CH1CH2CH3 (X0112)

<400> 5

caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc agcgtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acatgcaccg tctcagggtt ctcatataacc ggctatggtg taaactgggt tcgccagcct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggaatg atatggggtg atggaagcac agactataat 180

tcagctctca aatccagact atcgatcacc aaggacaact ccaagagcca agttttctta 240

aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccagatact actgtgctcg ggatggttat 300

agtaactttc attactatgt tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tctgggggtg gaggtctctgg tggcgggtgga tccggcggag gtgggtcggg tggcggcggga 420

tctgacattg tgctcaccca atctccagct tctttggctg tgtctctagg tcagagagcc 480

accatctcct gcagagccag tgaagtgtt gaatattatg tcacaagttt aatgcagtgg 540

taccaacaga aaccaggaca gccacccaaa ctctctatct ctgctgctag caacgtagaa 600

tctgggggtcc ctgccaggtt tagtggcagt gggctctggga cagactttag cctcaacatc 660

catctgtgag aggaggatga tattgcaatg tattttctgtc agcaaagtag gaaggttcca 720

tggacgttcg gtggaggcac caagetggaa atcaagtcct cgagcgcctc caccaagggc 780

ccatcggtct tccccctggc accctctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 840

ggctgctctg tcaaggacta ctccccgag ccggtgacgg tgtcgtggaa ctgagcgcgc 900

ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccggt gtcttacagt cctcaggact ctactcctc 960

agcagcgtgg tgacctgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 1020



aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagttc gtacggagcc caaatcttct 1080

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca tccggagcac ctgaactcct gggtggaccg 1140

tcagtettcc ttttcccccc aaaacccaag gacaccetca tgatctcccg gaccctgag 1200

gtcacatgcg tgggtgggga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1260

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1320

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1380

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1440

gccaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg 1500

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc 1560

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1620

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1680

caggggaacg ttttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgacg 1740

aagagcctct cctgtctccc gggtaatga 1770

<210> 6

<211> 589

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Amino acid sequence of 2E12CH1CH2CH3 (X0112)

<400> 6

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala

	85	90	95
Arg Asp Gly Tyr Ser Asn Phe His Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly			
	100	105	110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
	115	120	125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val			
	130	135	140
Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala			
145	150	155	160
Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Val Thr Ser			
	165	170	175
Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu			
	180	185	190
Ile Ser Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser			
	195	200	205
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Val Glu			
	210	215	220
Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro			
225	230	235	240
Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ser Ser Ser Ala			
	245	250	255
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser			
	260	265	270
Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe			
	275	280	285
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly			
	290	295	300
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu			
305	310	315	320
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr			
	325	330	335

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys  
 340 345 350  
 Val Arg Thr Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro  
 355 360 365  
 Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 370 375 380  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 385 390 395 400  
  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 405 410 415  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 420 425 430  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 435 440 445  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 450 455 460  
  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 465 470 475 480  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 485 490 495  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 500 505 510  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 515 520 525  
  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 530 535 540  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 545 550 555 560  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 565 570 575  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 580 585

<210> 7

<211> 1026

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence of CkCH2CH3 (X0113)

<400> 7

```

actgtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
actgcctctg ttgtgtgctt gctgaataac ttctatcca gagaggccaa agtacagtgg 120
aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
caciaagtct acgctgcga agtcacccat cagggcctga gctcggcctg cacaaagagc 300
ttcaacaggg gagagcgtac ggagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 360

tgcccatccg gaccacctga actcctgggt ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa 420
ccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 480
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 540
gccaagacaa agccgcggga ggagcagtag aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 600
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 660
gcctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 720
caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc 780
tgcttggca aaggcttcta tccaagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 840

ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc 900
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 960
gtgatgcatg aggtctctga caaccactac acgcagaaga gcctctcctt gtctccgggt 1020
aaatga 1026

```

<210> 8

<211> 341

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Amino acid sequence of CkCH2CH3 (X0113)

<400> 8

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

245 250 255  
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
 260 265 270

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
 290 295 300

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
 305 310 315 320

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
 325 330 335

Leu Ser Pro Gly Lys  
 340

<210> 9

<211> 1839

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence of Ck(YAE) Fc (N297A) 2E12

(X0244)

<400> 9

actgtggctg caccatctgt cttcatcttc cgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60  
 actgcctctg ttgtgtgctt gctgaattac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120  
 aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgccacaga gcaggacagc 180  
 aaggacagca cctacagcct cagcagcgag ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240  
 cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300  
  
 ttcaacaggg gagagcgtac ggagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 360  
 tgcccatccg gagcacctga actcctgggt ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa 420  
 cccaaggaca ccctcatgat ctccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 480  
 agccacgaag acctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 540  
 gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 600  
 accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 660

gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 720  
 caggtgtaca cctgcccc atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc 780

tgcctggtca aaggcttcta tccaagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 840  
 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc 900  
 tacagcaage tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 960  
 gtgatcatg aggtcttca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1020  
 aactcattat tcaaccaaga agttcaaatt cccttgaccg aaagttacag cccgaattct 1080  
 caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc agcgtggcgc cctcacagag cctgtccatc 1140  
 acatgcaccg tctcagggtt ctattaacc ggctatggtg taaactgggt tcgccagcct 1200  
 ccaggaaagg gtctggagtg gctgggaatg atatggggtg atggaagcac agactataat 1260

tcagctctca aatccagact atcgatcacc aaggacaact ccaagagcca agttttctta 1320  
 aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccagatact actgtgctcg ggatggttat 1380  
 agtaactttc attactatgt tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 1440  
 tctgggggtg gaggtcttgg tggcgggtgga tccggcggag gtgggtcggg tggcggcgga 1500  
 tctgacattg tgctcaccca atctccagct tctttggctg tgtctctagg tcagagagcc 1560  
 accatctcct gcagagccag tgaagtgtt gaatattatg tcacaagttt aatgcagtgg 1620  
 tacciaacaga aaccaggaca gccacccaaa ctctcatct ctgctgctag caacgtagaa 1680  
 tctgggttcc ctgccaggtt tagtggcagt ggtctggga cagactttag cctcaacatc 1740

catcctgtgg aggaggatga tattgcaatg tatttctgtc agcaaagtag gaaggttcca 1800  
 tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaagtga 1839

<210> 10

<211> 612

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Amino acid sequence of Ck(YAE) Fc (N297A) 2E12

(X0244)

<400> 10

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

1 5 10 15

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





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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
 290 295 300

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
 305 310 315 320

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
 325 330 335

Leu Ser Pro Gly Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu  
 340 345 350

Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly  
 355 360 365

Pro Gly Ser Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val  
 370 375 380

Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro  
 385 390 395 400

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser  
 405 410 415

Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp  
 420 425 430

Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp  
 435 440 445

Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Asn Phe His  
 450 455 460

Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser  
 465 470 475 480

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 485 490 495

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu  
 500 505 510

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

515                                  520                                  525  
 Ser Val Glu Tyr Tyr Val Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys  
 530                                  535                                  540

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Ala Ala Ser Asn Val Glu  
 545                                  550                                  555                                  560  
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe  
 565                                  570                                  575  
 Ser Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe  
 580                                  585                                  590  
 Cys Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
 595                                  600                                  605

Leu Glu Ile Lys  
 610

<210> 11

<211> 1770

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence of 2E12 CH1 Fc (N297A)

(X0245)

<400> 11

caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc agcgtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60  
 acatgcaccg tctcagggtt ctcatataacc ggctatgggtg taaactgggt tcgccagcct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg gctgggaatg atatggggtg atggaagcac agactataat 180  
 tcagctctca aatccagact atcgatcacc aaggacaact ccaagagcca agttttctta 240  
 aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccagatact actgtgctcg ggatggttat 300  
  
 agtaactttc attactatgt tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360  
 tctgggggtg gaggctctgg tggcgggtgga tccggcggag gtgggtcggg tggcggcggg 420  
 tctgacattg tgctcaccca atctccagct tctttggctg tgtctctagg tcagagagcc 480  
 accatctcct gcagagccag tgaagtgtt gaatattatg tcacaagttt aatgcagtgg 540  
 taccaacaga aaccaggaca gccacccaaa ctctcatct ctgctgctag caacgtagaa 600  
 tctggggtcc ctgccaggtt tagtggcagt gggctctggga cagactttag cctcaacatc 660

catcctgtgg aggagatga tattgcaatg tatttctgtc agcaaagtag gaaggttcca 720  
 tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaagtctc cgagcgcctc caccaagggc 780

ccatcggctt tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctggggggcac agcggccttg 840  
 ggctgccttg tcaaggacta cttccccgag ccggtgacgg tgtcgtggaa ctgagcgcc 900  
 ctgaccacgc gcgtgcacac cttccccgct gtctacagt cctcaggact ctactcctc 960  
 agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 1020  
 aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagttc gtacggagcc caaatcttct 1080  
 gacaaaaact acacatgcc accgtgccca tccggagcac ctgaactcct ggggtggaccg 1140  
 tcagtcttcc ttttcccc aaacccaag gacacctca tgatctccg gacctctgag 1200  
 gtcacatgcg tgggtgggga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac 1260

gtggacggcg tggaggtgca taatccaag acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc 1320  
 acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1380  
 tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1440  
 gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc ccccatccg ggatgagctg 1500  
 accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc 1560  
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccagcc tcccgtgctg 1620  
 gactccgacg gctcttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1680  
 cagggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgagctc tgcacaacca ctacacgacg 1740

aagagcctct cctgtctcc gggtaaatga 1770

<210> 12

<211> 589

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Amino acid sequence of 2E12 CH1 Fc (N297A)

(X0245)

<400> 12

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr

20 25 30

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

275                                      280                                      285  
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly  
  
 290                                      295                                      300  
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu  
 305                                      310                                      315                                      320  
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr  
  
 325                                      330                                      335  
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys  
 340                                      345                                      350  
 Val Arg Thr Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro  
  
 355                                      360                                      365  
 Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 370                                      375                                      380  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 385                                      390                                      395                                      400  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 405                                      410                                      415  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
  
 420                                      425                                      430  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 435                                      440                                      445  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 450                                      455                                      460  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 465                                      470                                      475                                      480  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
  
 485                                      490                                      495  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 500                                      505                                      510  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 515                                      520                                      525

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585

<210> 13

<211> 1749

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence of P2C2 Ck(YAE) Fc (N297A)

(X0246)

<400> 13

gatatgtga tgatccagga tgaactctcc aatcctgtca gttctggaga atcagtttcc 60

atctcctgta ggtctagtaa gagtctccta gataaggaag ggaagacata ctgaattgg 120

tttctgcaga gaccaggaca atctcctcag ctctgatct atctgatgtc catgcgtgaa 180

tcaggagtct cagaccgggt tagtggcagt gggtcaggaa cagatttcac cctggaaatc 240

agtagagtga aggctgagga tgtgggtgtg tattactgtc aacaacttgt agagtatccg 300

tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaagggt gcggtggctc tggcggaggt 360

ggatccgggt gcggcggctc tcagatccag ttggtgcagt ctggacctga gctgaagaag 420

cctggagaga cagtcaagat ctctgcaag gcttctggtt ataccttcac agacttttca 480

atgcactggg tgaggcaggc tccaggaaag ggtttaaagt ggatgggctg gataaacact 540

gagactggtg agccaacata tgcagatgac ttcaggggac ggtttgcctt ctctttggaa 600

acttctgcc aactgccta tttgcagatc aacaacctca aaaatgagga cacggctaca 660

tatTTTTgta cctggctctg ttaactggggc caagggactc tggctactgt ctctgctctg 720

agcactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac tccccccat ctgatgagca gttgaaatct 780

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat tactttctac ccagagaggc caaagtacag 840

tggaagggtg ataacgcct ccaatcgggt aactcccagg agagtgccac agagcaggac 900

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc gagctgacgc tgagcaaagc agactacgag 960

aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 1020

agcttcaaca ggggagagcg tacggagccc aaatcttctg acaaaactca cacatgccc 1080

ccgtgcccac cgggagcacc tgaactcctg ggtggaccgt cagtcttctt cttccccca 1140

aaaccaagg acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 1200

gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1260

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1320

ctcacctcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 1380

aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1440

ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1500

acctgctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1560

cagccggaga acaactaaa gaccacgect cccgtgetgg actccgacgg ctctttcttc 1620

ctctacagca agctcacctg ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1680

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1740

ggtaaatga 1749

<210> 14

<211> 582

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> amino acid sequence of P2C2 Ck(YAE) Fc (N297A)

(X0246)

<400>

14

Asp Ile Val Met Ile Gln Asp Glu Leu Ser Asn Pro Val Ser Ser Gly

1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asp Lys

20 25 30

Glu Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Met Ser Met Arg Glu Ser Gly Val Ser

50 55 60

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

65                      70                      75                      80  
 Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu  
                                     85                      90                      95  
 Val Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
                                     100                      105                      110  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln  
                                     115                      120                      125  
  
 Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr  
                                     130                      135                      140  
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Ser  
 145                      150                      155                      160  
 Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly  
                                     165                      170                      175  
 Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Arg  
                                     180                      185                      190  
  
 Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu  
                                     195                      200                      205  
 Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr  
                                     210                      215                      220  
 Trp Ser Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser  
 225                      230                      235                      240  
 Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
                                     245                      250                      255  
  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe  
                                     260                      265                      270  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
                                     275                      280                      285  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
                                     290                      295                      300  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 305                      310                      315                      320



Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 325 330 335  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Arg Thr Glu Pro Lys Ser  
 340 345 350  
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu  
 355 360 365  
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 370 375 380  
  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 385 390 395 400  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 405 410 415  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala  
 420 425 430  
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 435 440 445  
  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 450 455 460  
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 465 470 475 480  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn  
 485 490 495  
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 500 505 510  
  
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 515 520 525  
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 530 535 540  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 545 550 555 560  
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

565

570

575

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

580

<210> 15

<211> 2583

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence of 2E12 CH1 Fc (N297A) H68

2E12 (X0247)

<400> 15

caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc agcgtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60  
 acatgcaccg tctcagggtt ctcatcacc ggctatgggt taaactgggt tcgccagcct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg gctgggaatg atatgggggtg atggaagcac agactataat 180  
 tcagctctca aatccagact atcgatcacc aaggacaact ccaagagcca agttttctta 240  
 aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccagatact actgtgctcg ggatggttat 300

agtaactttc attactatgt tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360  
 tctgggggtg gaggctctgg tggcgggtga tccggcggag gtgggtcggg tggcggcggg 420  
 tctgacattg tgetcaccca atctccagct tctttggctg tgtctctagg tcagagagcc 480  
 accatctcct gcagagccag tgaagtgtt gaatattatg tcacaagttt aatgcagtgg 540  
 taccaacaga aaccaggaca gccacccaaa ctctcatct ctgctgctag caacgtagaa 600  
 tctgggttcc ctgccaggtt tagtggcagt gggctctggga cagactttag cctcaacatc 660  
 catcctgtgg aggaggatga tattgcaatg ttttctgtc agcaaagtag gaaggttcca 720  
 tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaagtct cgagcgcctc caccaagggc 780

ccatcgggtc tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctggggggcac agcggcctc 840  
 ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgag ccggtgacgg tgtctggaa ctcaggcgc 900  
 ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtctacagt cctcaggact ctactcctc 960  
 agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 1020  
 aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagttc gtacggagcc caaatcttct 1080  
 gacaaaaact acacatgecc accgtgcca tccggagcac ctgaactcct ggggtggaccg 1140  
 tcagtcttcc ttttcccccc aaaaccaag gacacctca tgatctccc gaccctgag 1200

gtcacatgcg tggtaggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1260

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc 1320

acgtaccgtg tggtagcagc cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1380

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1440

gccaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatccg gtagtagctg 1500

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc 1560

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag acaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1620

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1680

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgag 1740

aagagcctct cctgtctcc gggttaactca ttattcaacc aagaagtca aattccttg 1800

accgaaagt acagcccgaa ttctcaggtg cagctgaagg agtcaggacc tggcagcgtg 1860

gcgcctcac agagcctgtc catcacatgc accgtctcag ggttctcatt aaccgctat 1920

ggtgtaaac gggttcgcca gcctccagga aagggtctgg agtggctggg aatgatatgg 1980

ggtgatgaa gcacagacta taattcagct ctcaaatcca gactatgat caccaaggac 2040

aactcaaga gccaaagttt cttaaaaatg aacagtctgc aaactgatga cacagccaga 2100

tactactgtg ctgggatgg ttatagtaac ttctactact atgttatgga ctactgggt 2160

caaggaacct cagtcaccgt ctctctggg ggtggaggct ctggtggcgg tggatccggc 2220

ggaggtgggt cgggtggcgg cggatctgac atgtgtctca ccaatctcc agcttctttg 2280

gctgtgtctc taggtcagag agccaccatc tctgcagag ccagtgaaag tgttgaatat 2340

tatgtcaca gtttaatgca gtggtaccaa cagaaaccag gacagccacc caaactctc 2400

atctctgctg ctagcaactg agaactcggg gtcctgcca ggtttagtgg cagtgggtct 2460

gggacagact ttagcctcaa catccatcct gtggaggagg atgatattgc aatgtatttc 2520

tgtcagaaa gtaggaaggt tccatggacg ttcggtggag gcaccaagct ggaaatcaag 2580

tga 2583

<210

> 16

<211> 860

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Amino acid sequence of 2E12 CH1 Fc (N297A) H68

2E12 (X0247)

<400> 16

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

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

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

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

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ser Ser Ser Ala  
                           245                          250                          255  
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser  
                           260                          265                          270  
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe  
                           275                          280                          285  
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly  
                           290                          295                          300  
  
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu  
 305                          310                          315                          320  
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr  
                           325                          330                          335  
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys  
                           340                          345                          350  
 Val Arg Thr Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro  
                           355                          360                          365  
  
 Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
                           370                          375                          380  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 385                          390                          395                          400  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
                           405                          410                          415  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
                           420                          425                          430  
  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
                           435                          440                          445  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
                           450                          455                          460  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 465                          470                          475                          480  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

485	490	495
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
500	505	510
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
515	520	525
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
530	535	540
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
545	550	555
560		
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
565	570	575
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Asn Ser Leu Phe		
580	585	590
Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser		
595	600	605
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ser Val Ala Pro Ser Gln		
610	615	620
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr		
625	630	635
640		
Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu		
645	650	655
Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys		
660	665	670
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu		
675	680	685
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala		
690	695	700
Arg Asp Gly Tyr Ser Asn Phe His Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly		
705	710	715
720		
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
725	730	735

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val  
 740 745 750

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala  
 755 760 765

Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Val Thr Ser  
 770 775 780

Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu  
 785 790 795 800

Ile Ser Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
 805 810 815

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Val Glu  
 820 825 830

Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro  
 835 840 845

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 850 855 860

<210> 17

<211> 2547

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence of P2C2 CK(YAE) Fc (N297A) H68

A2 (X0248)

<400> 17

gatattgtga tgatccagga tgaactctcc aatcctgtca gttctggaga atcagtttcc 60  
 atctcctgta ggtctagtaa gagtctccta gataaggaag ggaagacata cttgaattgg 120  
 tttctgcaga gaccaggaca atctcctcag ctctgatct atctgatgc catgcgtgaa 180  
 tcaggagtct cagaccggtt tagtggcagt gggtcaggaa cagatttcac cctggaaatc 240  
 agtagagtga aggctgagga tgtgggtgtg tattactgtc aacaacttgt agagtatccg 300  
 tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaagtg gcggtggctc tggcggaggt 360  
 ggatccggtg gcgcggtctc tcagatccag ttggtgcagt ctggacctga gctgaagaag 420

cctggagaga cagtcaagat ctccctgcaag gcttctggtt ataccttcac agacttttca 480  
 atgcaactggg tgaggcaggc tccaggaaag ggtttaaagt ggatgggctg gataaacact 540  
 gagactggtg agccaacata tgcagatgac ttcaggggac ggtttgcctt ctctttggaa 600  
 acttctgccca gcaactgccta tttgcagatc aacaacctca aaaatgagga cacggctaca 660  
 tatttttgta cctggctcgc ttactggggc caagggactc tggctactgt ctctgcctcg 720  
 agcaactgtg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 780  
 ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat tacttctatc ccagagaggc caaagtacag 840  
 tggaaagtgg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg agagtgccac agagcaggac 900  
  
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc gagctgacgc tgagcaaagc agactacgag 960  
 aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 1020  
 agcttcaaca ggggagagcg tacggagccc aaatctctg acaaaactca cacatgccca 1080  
 ccgtgcccat ccggagcacc tgaactcctg ggtggaccgt cagtcttctt cttccccca 1140  
 aaaccaagg acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgctg ggtggaggac 1200  
 gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1260  
 aatgccaaga caaagcccg ggaggagcag tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1320  
 ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 1380  
  
 aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1440  
 ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1500  
 acctgctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1560  
 cagccggaga acaactaaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctctttctt 1620  
 ctctacagca agctcacctg ggacaagagc aggtggcagc aggggaactt cttctcatgc 1680  
 tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1740  
 ggtaactcat tattcaacca agaagttcaa attccctga ccgaaagtt cagccccaat 1800  
 tctgaagttc aattgttaga gtctggtggc ggtcttgttc agcctggtgg ttctttactg 1860  
  
 ctttcttgcg ctgcttcggg attcaacttc tctttttacc agatgcattg ggttcgcca 1920  
 gctcctggta aaggtttggg gtgggtttct ggtatctatc cttctggtgg ctatactaag 1980  
 tatgtctgact ccgttaaagg tctcttact atctctagag acaactctaa gaatactctc 2040  
 tacttgacga tgaacagctt aagggtgag gacactgcag tctactattg tgcgagagat 2100  
 ctagggtacg gcagtactgt gtactacttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 2160  
 gtctcaagcg gtggcggcgg ttccgggggt ggcggaagtg gaggtggagg gagtcagagc 2220  
 gctttgactc agcctgcctc cgtgtctggg tctcctggac agtcgatcac catctctgc 2280



agtggaaccg acagtgacgt tggtaggttat aaccatgtct cctggtacca acaacaccca 2340  
 ggcaaggccc ccaaactcat aatttatgat gtcgatcadc ggcctcagg gatctctaac 2400  
 cgtttctctg gctccaagtc tggcaacacg gcctccctga ccatctctgg getccaggt 2460  
 gaggacgagg ctgattatta ctgcagctca tatagaagcg gtagcactta tgtcttcgga 2520  
 actgggacca aggtcaccgt cctatga 2547

<210> 18

<211> 848

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Amino acid sequence of P2C2 CK(YAE) Fc (N297A) H68

A2 (X0248)

<400> 18

Asp Ile Val Met Ile Gln Asp Glu Leu Ser Asn Pro Val Ser Ser Gly

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

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Ser  
 145                      150                      155                      160  
 Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly  
                                  165                      170                      175  
 Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Arg  
                                  180                      185                      190  
 Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu  
                                  195                      200                      205  
 Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr  
                                  210                      215                      220  
 Trp Ser Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser  
 225                      230                      235                      240  
 Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
                                  245                      250                      255  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe  
                                  260                      265                      270  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
                                  275                      280                      285  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
                                  290                      295                      300  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 305                      310                      315                      320  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
                                  325                      330                      335  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Arg Thr Glu Pro Lys Ser  
                                  340                      345                      350  
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu  
                                  355                      360                      365  
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
                                  370                      375                      380  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

385                    390                    395                    400  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
                                  405                    410                    415  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala  
                                  420                    425                    430  
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
                                  435                    440                    445  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
  
                                  450                    455                    460  
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 465                    470                    475                    480  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn  
                                  485                    490                    495  
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
                                  500                    505                    510  
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
  
                                  515                    520                    525  
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
                                  530                    535                    540  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 545                    550                    555                    560  
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
                                  565                    570                    575  
 Ser Leu Ser Pro Gly Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro  
  
                                  580                    585                    590  
 Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser  
                                  595                    600                    605  
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala  
                                  610                    615                    620  
 Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Phe Tyr Gln Met His Trp Val Arg Gln  
 625                    630                    635                    640

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

645 650 655

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

660 665 670

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

725 730 735

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

740 745 750

Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Asp Ser Asp Val Gly

755 760 765

Gly Tyr Asn His Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro

770 775 780

Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asp His Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn

785 790 795 800

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

805 810 815

Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Arg

820 825 830

Ser Gly Ser Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

835 840 845

<210> 19

<211> 2427

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence of PDL2-CH1 Fc(N297A) H68 2E12

(X0249)

<400> 19

ttattcacag tgacagtccc taaggaactg tacataatag agcatggcag caatgtgacc 60  
ctggaatgca actttgacac tgggaagtcac gtgaaccttg gagcaataac agccagtttg 120  
caaaagggtgg aaaaatgatac atccccacac cgtgaaagag ccaactttgct ggaggagcag 180  
ctgccttag ggaaggcctc gttccacata cctcaagtcc aagtgaggga cgaaggacag 240

taccaatgca taatcatcta tggggtcgcc tgggactaca agtacctgac tctgaaagtc 300  
aaagcttctt acaggaaaaat aaacactcac atcctaaagg ttccagaaac agatgaggta 360  
gagctcacct gccaggctac aggttatcct ctggcagaag tatcctggcc aaacgtcagc 420  
gttctgcca acaccagcca ctccaggacc cctgaaggcc tctaccaggt caccagtgtt 480  
ctgcgcctaa agccaccccc tggcagaaac ttcagctgtg tgttctggaa tactcacgtg 540  
agggaaactta ctttggccag cattgacctt caaagtcaga tggaaaccag gaccatcca 600  
acctcgagcg cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcacctc ctccaagagc 660  
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgagccggtg 720

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 780  
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgcctccag cagcttgggc 840  
accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 900  
gttcgtacgg agcccaaate ttctgacaaa actcacacat gccaccctg cccatccgga 960  
gcacctgaac tctgggtgg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 1020  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 1080  
cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1140  
ccgctggagg agcagtacgc cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 1200

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 1260  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1320  
ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 1380  
ggcttctate caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1440  
tacaagacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaagctc 1500  
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1560  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa ctattattc 1620  
aaccaagaag ttcaaattcc cttgaccgaa agttacagcc cgaatttca ggtgcagctg 1680

aaggagttag gacctggcag cgtggcgccc tcacagagcc tgtccatcac atgcaccgtc 1740  
 tcagggttct cattaaccgg ctatggtgta aactgggttc gccagcctcc aggaaagggt 1800  
 ctggagtggc tgggaatgat atggggtgat ggaagcacag actataattc agctctcaaa 1860  
 tccagactat cgatcaccaa ggacaactcc aagagccaag ttttcttaa aatgaacagt 1920  
 ctgcaaactg atgacacagc cagatactac tgtgctcggg atggttatag taactttcat 1980  
 tactatgta tggactactg gggtaagga acctcagtca ccgtctctc tgggggtgga 2040  
 ggctctgggt gcggtggatc cggcggaggt gggtcgggtg gcgpcggatc tgacattgtg 2100  
 ctcaccaat ctccagcttc tttggtgtg tctctaggtc agagagccac catctctctgc 2160

agagccagtg aaagtgtga atattatgic acaagtttaa tgcagtggta ccaacagaaa 2220  
 ccaggacagc cacccaaact cctcatctct gctgctagca acgtagaatc tggggtcctc 2280  
 gccaggttta gtggcagtgg gtctgggaca gactttagcc tcaacatcca tcctgtggag 2340  
 gaggatgata ttgcaatgta tttctgtcag caaagtagga aggttccatg gacgttcggt 2400  
 ggaggcacca agctggaaat caagtga 2427

<210> 20

<211> 808

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Amino acid sequence of PDL2-CH1 Fc(N297A) H68 2E12

(X0249)

<

400> 20

Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly

1 5 10 15

Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln

65 70 75 80

Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr Lys Tyr Leu

85 90 95  
 Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu  
 100 105 110  
 Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln Ala Thr Gly  
 115 120 125  
 Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn  
 130 135 140  
 Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val Thr Ser Val  
 145 150 155 160  
 Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys Val Phe Trp  
 165 170 175  
 Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser  
 180 185 190  
 Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 195 200 205  
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly  
 210 215 220  
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 225 230 235 240  
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 245 250 255  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 260 265 270  
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val  
 275 280 285  
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Arg Thr Glu  
 290 295 300  
 Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly  
 305 310 315 320  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 325 330 335

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 340 345 350  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 355 360 365  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 370 375 380  
  
 Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 385 390 395 400  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 405 410 415  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 420 425 430  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 435 440 445  
  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 450 455 460  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 465 470 475 480  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 485 490 495  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 500 505 510  
  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 515 520 525  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val  
 530 535 540  
 Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu  
 545 550 555 560  
 Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ser Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile  
 565 570 575  
  
 Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr Gly Val Asn Trp



580                      585                      590  
 Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile Trp  
 595                      600                      605  
 Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Ser  
 610                      615                      620  
 Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser  
 625                      630                      635                      640  
  
 Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Tyr  
 645                      650                      655  
 Ser Asn Phe His Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser  
 660                      665                      670  
 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 675                      680                      685  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser  
 690                      695                      700  
  
 Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys  
 705                      710                      715                      720  
 Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Val Thr Ser Leu Met Gln Trp  
 725                      730                      735  
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Ala Ala  
 740                      745                      750  
 Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 755                      760                      765  
  
 Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile  
 770                      775                      780  
 Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly  
 785                      790                      795                      800  
 Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 805

<210> 21

<211> 2331

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence of monoIL10 Ck(YAE) Fc(N297A)

H68 3D1 (X0281)

<400> 21

```

agcccaggcc agggcaccca gtctgagaac agctgcaccc acttcccagg caacctgctt 60

aacatgcttc gagatctccg agatgccttc agcagagtga agactttctt tcaaatgaag 120
gatcagctgg acaacttggt gttaaaggag tccttgctgg aggactttaa gggttacctg 180
ggttgccaag ccttgctcga gatgatccag tttacctgg aggaggtgat gccccaagct 240
gagaaccaag acccagacat caaggcgcac gtgaactccc tgggggagaa cctgaagacc 300
ctcagctga ggctacggcg ctgtcatcga tttcttcctt gtgaaaacgg tggatgatcc 360
ggcggtaaga gcaaggccgt ggagcagggt aagaatgcct ttaataagct ccaagagaaa 420
ggcatctaca aagccatgag tgagttgac atcttcatca actacataga agcctacatt 480
acaatgaaga tacgaaactc gagcactgtg gctgcacccat ctgtcttcat ctcccgcca 540

tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa ttacttctat 600
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 660
gagagtgcc aagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag cgagctgacg 720
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgctt gcgaagtac ccatcagggc 780
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagc gtacggagcc caaatcttct 840
gacaaaactc acacatgcc accgtgccca tccggagcac ctgaactcct gggatgaccg 900
tcagtcttc tcttcccc aaacccaag gacacctca tgatctccc gaccctgag 960
gtcacatgcg tgggtggtga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac 1020

gtggacggcg tggaggtgca taatccaag acaaagccgc gggaggagca gtaccgacg 1080
acgtaccgtg tggcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1140
tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctcaaaa 1200
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc cccatcccg ggatgagctg 1260
accaagaacc aggtcagcct gacctgctg gtcaaaggt tctatccaag cgacatcgcc 1320
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1380
gactccgacg gtccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1440
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgacg 1500

aagacctct ccctgtctcc gggtaactca ttattcaacc aagaagttca aattcccttg 1560

```

accgaaagt acagcccga tttcaggtc cagctgcagc agtctgggcc tgagctggtg 1620  
 aggcctgggg aatcagtga gatttctgc aagggttccg gctacacatt cactgattat 1680  
 gctatacagt gggatgaagca gagtcatgca aagagtctag agtggattgg agttattaat 1740  
 atttactatg ataatacaaa ctacaaccag aagtttaagg gcaaggccac aatgactgta 1800  
 gacaaatcct ccagcacagc ctatatggaa ctggccagat tgacatctga ggattctgcc 1860  
 atctattact gtgcaagagc ggcttggat atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 1920  
 accgtctcct caggggggtgg aggctctggt ggcggtggct ctggcggagg tggatccggt 1980

ggcggcggat ctgacattgt gctgtcacag tctccatcct ccctggctgt gtcagcagga 2040  
 gagaaggta ctatgagctg caaatccagt cagagtctgc tcaacagtag aacccgagag 2100  
 aactacttgg ctgggtacca gcagaaacca gggcagcttc ctaaactgct gatctactgg 2160  
 gcatcacta gggaatctgg ggtccctgat cgttcacag gcagtggatc tgggacagat 2220  
 ttcactctca ccatcagcag tgtgcaggct gaagacctgg cagtttatta ctgcacgcaa 2280  
 tcttataatc tttacagtt cggagggggg accaagctgg aaataaaata a 2331

<210> 22

<211> 776

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223

> Amino acid sequence of monoIL10 Ck(YAE) Fc(N297A)

H68 3D1 (X0281)

<400> 22

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

85                                      90                                      95  
 Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu  
    100                                      105                                      110  
 Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu  
  
    115                                      120                                      125  
 Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys  
    130                                      135                                      140  
 Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Ile  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Thr Met Lys Ile Arg Asn Ser Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe  
    165                                      170                                      175  
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val  
  
    180                                      185                                      190  
 Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp  
    195                                      200                                      205  
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr  
    210                                      215                                      220  
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr  
 225                                      230                                      235                                      240  
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val  
  
    245                                      250                                      255  
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly  
    260                                      265                                      270  
 Glu Arg Thr Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro  
    275                                      280                                      285  
 Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
    290                                      295                                      300  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
  
    305                                      310                                      315                                      320  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
    325                                      330                                      335

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 340 345 350  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 355 360 365  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 370 375 380  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 385 390 395 400  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 405 410 415  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 420 425 430  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 435 440 445  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 450 455 460  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 465 470 475 480  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 485 490 495  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Asn Ser Leu Phe  
 500 505 510  
 Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser  
 515 520 525  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Glu  
 530 535 540  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 545 550 555 560  
 Ala Ile Gln Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
 565 570 575  
 Gly Val Ile Asn Ile Tyr Tyr Asp Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

580 585 590  
 Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 595 600 605  
 Met Glu Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys  
 610 615 620  
 Ala Arg Ala Ala Trp Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val  
 625 630 635 640  
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 645 650 655  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro  
 660 665 670  
 Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys  
 675 680 685  
 Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Glu Asn Tyr Leu Ala  
 690 695 700  
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp  
 705 710 715 720  
 Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly  
 725 730 735  
 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp  
 740 745 750  
 Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly  
 755 760 765  
 Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 770 775  
 <210> 23  
 <211> 2330  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Nucleotide sequence of monoI110CkwtFc(N297A)H68  
 3D1 (X0282)

<400> 23

agcccaggcc agggcaccca gtctgagaac agctgcaccc acttcccagg caacctgcct 60  
 aacatgcttc gagatctccg agatgccttc agcagagtga agactttctt tcaaatgaag 120  
 gatcagctgg acaacttggt gttaaaggag tccttgctgg aggactttaa gggttacctg 180  
 ggttgccaag ccttgctcga gatgatccag ttttacctgg aggaggtgat gcccgaagct 240

gagaaccaag acccagacat caaggcgcgt gtgaactccc tgggggagaa cctgaagacc 300  
 ctgaggctga ggctacggcg ctgtcatcga tttcttcctt gtgaaaacgg tggatgatcc 360  
 ggccgtaaga gcaaggccgt ggagcagggtg aagaatgcct ttaataagct ccaagagaaa 420  
 ggcatctaca aagccatgag tgagtgtgac atcttcatca actacataga agcctacatt 480  
 acaatgaaga tacgaaactc gagcactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccacca 540  
 tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 600  
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 660  
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 720

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtac ccatcagggc 780  
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagc gtacggagcc caaatcttct 840  
 gacaaaactc acacatgccc accgtgccc tccggagcac ctgaactcct gggatgaccg 900  
 tcagtcttc tcttcccc aaacccaag gacacctca tgatctccg gacctctgag 960  
 gtcacatgcg tgggtgggga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac 1020  
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc 1080  
 acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1140  
 tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1200

gcccaggggc agccccgaga accacagggtg tacacctgc ccccatccc ggatgagctg 1260  
 accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc 1320  
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccagcc tcccgtgctg 1380  
 gactccgagc gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1440  
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgagctc tgcacaacca ctacacgag 1500  
 aagagcctct cctgtctcc gggtaactca ttattcaacc aagaagtca aattcccttg 1560  
 accgaaagt acagcccga ttctcaggtc cagctgcagc agtctgggcc tgagctggtg 1620  
 aggcctgggg aatcagtga gatttctgc aagggttccg gctacacatt cactgattat 1680

gtatacagt gggatgaagca gagtcatgca aagagtctag agtggattgg agttattaat 1740  
 atttactatg ataatacaaa ctacaaccag aagtttaagg gcaaggccac aatgactgta 1800

gacaaatcct ccagcacagc ctatatggaa cttgccagat tgacatctga ggattctgcc 1860  
 atctattact gtgcaagagc ggcctggtat atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 1920  
 accgtctcct cagggggtgg aggctctggt ggcggtggct ctggcggagg tggatccggt 1980  
 ggcggcggat ctgacattgt gctgtcacag tctccatcct ccctggctgt gtcagcagga 2040  
 gagaaggtca ctatgagctg caaatccagt cagagtctgc tcaacagtag aacccgagag 2100  
 aactacttgg cttggtacca gcagaaacca gggcagtcct ctaaactgct gatctactgg 2160

gcatccacta gggaatctgg ggtccctgat cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat 2220  
 ttcactctca ccatcagcag tgtgcaggct gaagacctgg cagtttatta ctgcacgcaa 2280  
 tcttataatc ttfacagtt cggagggggg accaagctgg aaataaaata 2330

<210> 24

<211> 776

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Amino acid sequence of monoI110CkwtFc(N297A)H68

3D1 (X0282)

<400> 24

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu





Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 370 375 380  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 385 390 395 400  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 405 410 415  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 420 425 430  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 435 440 445  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 450 455 460  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 465 470 475 480  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 485 490 495  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Asn Ser Leu Phe  
 500 505 510  
 Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser  
 515 520 525  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Glu  
 530 535 540  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 545 550 555 560  
 Ala Ile Gln Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
 565 570 575  
 Gly Val Ile Asn Ile Tyr Tyr Asp Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe  
 580 585 590  
 Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 595 600 605  
 Met Glu Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys

610                                      615                                      620  
 Ala Arg Ala Ala Trp Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val  
 625                                      630                                      635                                      640  
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
     645                                      650                                      655  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro  
     660                                      665                                      670  
 Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys  
     675                                      680                                      685  
 Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Glu Asn Tyr Leu Ala  
 690                                      695                                      700  
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp  
 705                                      710                                      715                                      720  
 Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly  
     725                                      730                                      735  
 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp  
     740                                      745                                      750  
 Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly  
     755                                      760                                      765  
 Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 770                                      775

<210> 25  
 <211> 1806  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Nucleotide sequence for ORN116 comprising MET021

(anti-c-Met) scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human  
 IgG1 CH2, human IgG1 CH3 and human CH1

<400> 25  
 atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgtc gggcaagtca gagcattagg aactatttaa attggtatca gcaggaacca 180  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240  
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttcatctca ccatcagcag tctgcagcct 300  
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacgtta ccccgtcac tttcggcgga 360

gggaccaagg tggagatcaa aggggggtgga ggctctgggt gcggtggctc tggcggaggt 420  
 ggatccgggt gggcggtc tgaagtcaa ttgttagagt ctggtggcgg tcttgttcag 480  
 cctggtggtt cttacgtct ttcttgcgct gcttccggat tcactttctc taagtacgat 540  
 atgctttggg ttcgccaagc tcttggtaaa ggtttggagt gggtttctta tatctatcct 600  
 tctggtggcc ttactgagta tgctgactcc gttaaaggtc gcttactat ctctagagac 660  
 aactctaaga atactctcta cttgcagatg aacagcttaa gggctgagga cacggccgtg 720  
 tattactgtg cgagacgggc tccccgtcc ctttcttttg atatctgggg ccaagggaca 780  
 atggtcaccg tctcctcgag cgagccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 840

tgcccatccg gagcacctga actcctgggt ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa 900  
 cccaaggaca cctcatgat ctccccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 960  
 agccacaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 1020  
 gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 1080  
 accgtcctgc accaggactg gctgaatgac aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 1140  
 gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1200  
 caggtgtaca cctgcccc atccccggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc 1260  
 tgcttggtca aaggcttcta tccaagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1320

ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacgctc cttcttctc 1380  
 tacagcaage tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctc 1440  
 gtgatgatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctcct gtctccgggt 1500  
 aaatctagag cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcacctc ctccaagagc 1560  
 acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtaagg actacttccc cgagccgggt 1620  
 acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acacctccc ggctgtccta 1680  
 cagtctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgcctccag cagcttgggc 1740  
 accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 1800

gtttga 1806

<210> 26

<211> 1797

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for ORN145 comprising : 4C04

(anti-RON) scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3 and human CH1

<400> 26

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
gacattcaga tgacceagtc tctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 120  
atcacatgcc tggcaagtca gaccattggt acatggttag catggtatca gcagaaacca 180  
  
gggaaatctc ctcagctcct gatttatgct gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca 240  
aggttcagtg ctagtggatc tggcacaaaa ttttctttca agatcgacag cctacagtct 300  
gaagattttg taagttatta ctgtcaacaa ctttacaata ctccgtggac gttcgggtgga 360  
ggcaccaagc tggaaatcaa aggtggcggg ggctctggcg gaggtggatc cggtggcggc 420  
ggctctcaga tccagctgca gcagctgga cctgagctgg tgaagcctgg gacttcagtg 480  
aagatatacct gcaaggcttc tgactacaca ctactgact tctatatgaa ctgggtgagg 540  
cagaagcctg gacagggact tgagtggtatt gggaggattt atcctggaac cgataaaact 600  
agatacaatg agaaattcag ggacaaggcc atactgaccg tggacacgtc ctccagcaca 660  
  
gcctacatgc agctcagcag cctgacatca gaggacactg ctgtctatct ctgtgcaaga 720  
tccgcctact atggtaacta cgttgctatg gactactggg gteaaggaac ctcagtcacc 780  
gtctctcga gcgagcccaa atcttctgac aaaactcaca catgcccacc gtgccatcc 840  
ggagcacctg aactcctggg tggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 900  
accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acatgcgtgg tggaggacgt gagccacgaa 960  
gacctgagg tcaagttcaa ctggtagctg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1020  
aagcccgagg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 1080  
caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca 1140  
  
gccccatcg agaaaacat ctccaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1200  
accctgcccc catcccggga tgagetgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1260  
aaaggcttct atccaagcga catgccgtg gactgggaga gcaatgggca gccggagaac 1320  
aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ctttcttct ctacagcaag 1380  
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1440  
gaggctctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatctaga 1500

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg 1560  
 ggacacagcg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgagccggt gacggtgtcg 1620

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggetgtcct acagtctca 1680  
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 1740  
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agtttga 1797

<210> 27

<211> 1818

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for ORN146 comprising : 4C04

(anti-RON) scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human  
 CH2, human CH3, and human Ck(YAE)

<400> 27

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacattcaga tgaccagtc tctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 120  
 atcacatgcc tggcaagtc gaccattggt acatggtag catggtatca gcagaaacca 180  
 gggaatctc ctgactcct gatttatgct gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca 240  
 aggttcagtg ctagtggatc tggcacaaaa ttttcttca agatcgacag cctacagtct 300  
 gaagattttg taagttatta ctgtcaacaa cttacaata ctccgtggac gttcgggtgga 360  
 ggaccaagc tggaaatcaa aggtggcggg ggctctggcg gaggtggatc cgggtggcggc 420  
 ggctctcaga tccagctgca gcagctgga cctgagctgg tgaagcctgg gacttcagtg 480  
 aagatatact gcaaggcttc tgactacaca ctactgact tctatatgaa ctgggtgagg 540

cagaagcctg gacagggact tgagtggatt gggaggattt atcctggaac cgataaaact 600  
 agatacaatg agaaattcag ggacaaggcc atactgaccg tggacacgtc ctccagcaca 660  
 gcctacatgc agctcagcag cctgacatca gaggacactg ctgtctattt ctgtgcaaga 720  
 tccgctact atggtaacta cgttctatg gactactggg gtaaggaac ctcagtcacc 780  
 gtctctcga gcgagcccaa atcttctgac aaaactcaca catgeccacc gtgcccatec 840  
 ggagcacctg aactcctggg tggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 900  
 acctcatga tctcccgac ccctgaggtc acatgcgtgg tgggtggact gagccacgaa 960  
 gaccctgagg tcaagttcaa ctggtactgt gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1020

aagccgctgg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 1080  
 caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgaagg tctccaaca agccctcca 1140  
 gccccatcg agaaaacat ctccaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1200  
 accctgcccc catcccggga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1260  
 aaaggtctct atccaagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac 1320  
 aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ctttcttct ctacagcaag 1380  
 ctacacgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1440  
 gaggtcttgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatctaga 1500

actgtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga 1560  
 actgcctctg ttgtgtgct gctgaattac ttctatcca gagaggcca agtacagtgg 1620  
 aaggtggata acgcccctca atcgggtaac tcccaggaga gtgccacaga gcaggacagc 1680  
 aaggacagca cctacagcct cagcagcag ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 1740  
 cacaagtct acgctgcca agtcacccat cagggcctga gctgcccgt cacaagagc 1800  
 ttcaacaggg gagagtga 1818

<210> 28

<211> 1806

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223

> Nucleotide sequence for ORN148 comprising : 11H09

(anti-RON) scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human

CH2, human CH3, and human Ck(YAE)

<400> 28

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgtg 60  
 gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ttatctgct ctctgggaga aagagtcagt 120  
 ctcaattgtc gggcaagtca ggacattggt agtagcttaa gctggcttca gcaggaacca 180  
 gatggtacta ttaaagcct gatctactcc acatccagtt tagattctgg tgtcccaaa 240  
 aggttcagtg gcagtagtc ggggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct 300

gaagattttg tagactatta ctgtctaaa tatgctagtt ctccgtggac gttcgggtgga 360  
 ggccaagaag tggaaatcaa aggtggcggg ggctctggcg gaggtggatc cgggtggcggc 420  
 ggctctcagg tccagcttca gcagctctggg gctgaactgg caaacctgg gcctcagtg 480  
 aagatgtcct gcaagtcttc tggtacacc ttactagct actggataca ctgggtaaaa 540

gagaggcctg gacagggtct ggaatggatt ggatacattt atcctaccac tggttatact 600  
 gagtccaatc agaagttcaa ggacaaggcc acattgactg cagacaaaac ctccagcaca 660  
 gcctacatgc aactgagcag cctgacatct gaggactctg cagtctatta ctgtttccta 720  
 ctacggccct ggiacttcca tgtctggggc gcagggacca cggtcaccgt ctctcgagc 780

gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccatccg agcacctgaa 840  
 ctctgggtg gaccgtcagt ctctctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgac 900  
 tcccggacc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga cctgaggtc 960  
 aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 1020  
 gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtctca ccgtctgca ccaggactgg 1080  
 ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1140  
 aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1200  
 tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggttctat 1260

ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1320  
 agcctccccg tgetggactc cgacggctcc ttctctctct acagcaagct caccgtggac 1380  
 aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgtctcg tgatgcatga ggctctgcac 1440  
 aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctccgggta aatctagaac tgtggctgca 1500  
 ccatctgtct teatcttccc gccatctgat gacagttga aatctggaac tgcctctgtt 1560  
 gtgtgctgc tgaattactt ctatcccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac 1620  
 gcctccaat cgggtaactc ccaggagagt gccacagagc aggacagcaa ggacagcacc 1680  
 tacagcctca gcagcgagct gacgtgagc aaagcagact acgagaaaca caaagtctac 1740

gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc tcgccctca caaagagctt caacagggga 1800  
 gagtga 1806

<210> 29

<211> 581

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ORN116 mature protein comprising MET021

(anti-c-Met) scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3 and human CH1

<400> 29

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



1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Asn Tyr  
                   20                    25                    30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
                   35                    40                    45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                   50                    55                    60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                    70                    75                    80  
  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Val Thr Pro Leu  
                   85                    90                    95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser  
                   100                    105                    110  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu  
                   115                    120                    125  
 Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser  
                   130                    135                    140  
  
 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr Asp  
 145                    150                    155                    160  
 Met Leu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser  
                   165                    170                    175  
 Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Leu Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
                   180                    185                    190  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
                   195                    200                    205  
  
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
                   210                    215                    220  
 Arg Arg Ala Pro Arg Ser Leu Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr  
 225                    230                    235                    240  
 Met Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
                   245                    250                    255

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

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 275 280 285

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
 290 295 300

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 305 310 315 320

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 325 330 335

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 340 345 350

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 355 360 365

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 370 375 380

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 385 390 395 400

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 405 410 415

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 435 440 445

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 450 455 460

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 465 470 475 480

Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 485 490 495

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

500 505 510  
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 515 520 525

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 530 535 540

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 545 550 555 560

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 565 570 575

Val Asp Lys Lys Val  
 580

<210> 30

<211> 578

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ORN145 mature protein comprising : 4C04 (anti-RON)

scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2,

human IgG1 CH3 and human CH1

<400> 30

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile  
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Asp Ser Leu Gln Ser  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Asn Thr Pro Trp  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser  
 100 105 110  
  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Gln Gln  
 115 120 125  
 Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Ser Cys  
 130 135 140  
 Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Asp Phe Tyr Met Asn Trp Val Arg  
 145 150 155 160  
 Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly  
 165 170 175  
  
 Thr Asp Lys Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe Arg Asp Lys Ala Ile Leu  
 180 185 190  
 Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu  
 195 200 205  
 Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr  
 210 215 220  
 Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr  
 225 230 235 240  
  
 Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
 245 250 255  
 Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 260 265 270  
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 275 280 285  
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
 290 295 300  
  
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 305 310 315 320  
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 325 330 335  
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

340 345 350  
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 355 360 365

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 370 375 380

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 385 390 395 400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 405 410 415

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 435 440 445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 450 455 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg  
 465 470 475 480

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 485 490 495

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 500 505 510

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 515 520 525

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 530 535 540

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 545 550 555 560

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 565 570 575

Lys Val

<210> 31

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ORN146 mature protein comprising : 4C04 (anti-RON)

scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human CH2, human

CH3, and human Ck(YAE)

<400> 31

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

1 5 10 15

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Asp Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Gln Gln

115 120 125

Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Ser Cys

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly

165 170 175

Thr Asp Lys Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe Arg Asp Lys Ala Ile Leu

180 185 190  
 Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu  
 195 200 205

Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr  
 210 215 220

Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr  
 225 230 235 240

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
 245 250 255

Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 260 265 270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 275 280 285

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
 290 295 300

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 305 310 315 320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 325 330 335

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 340 345 350

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 355 360 365

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 370 375 380

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 385 390 395 400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 405 410 415

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 435 440 445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 450 455 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg  
 465 470 475 480

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 485 490 495

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr  
 500 505 510

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 515 520 525

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 530 535 540

Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 545 550 555 560

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 565 570 575

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 580 585

<210> 32

<211> 581

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220>

<223> ORN148 mature protein comprising : 11H09  
 (anti-RON) scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human  
 CH2, human CH3, and human Ck(YAE)

<400> 32

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

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





Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 275 280 285  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 290 295 300  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 305 310 315 320  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 325 330 335  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 340 345 350  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 355 360 365  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 370 375 380  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 385 390 395 400  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 405 410 415  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 420 425 430  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 435 440 445  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 450 455 460  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala  
 465 470 475 480  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 485 490 495  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 500 505 510  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

515 520 525  
 Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

530 535 540  
 Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

545 550 555 560  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

565 570 575  
 Phe Asn Arg Gly Glu

580

<210> 33

<211> 1809

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for ORN160 comprising : 5D5

(anti-c-Met) scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human CH1

<400> 33

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgtactct ggctcccaga taccaccggt 60

gactttatga tgcacagtc tccatcctcc ctaactgtgt cagttggaga gaaggttact 120

gtgagctgca agtccagtc gtcctttta tatactagca gtcagaagaa ctacttggcc 180

tgttaccagc agaaaccagg tcagtctcct aaactgctga ttacttgggc atccactagg 240

gaatctgggg tcctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 300

atcaccagtg tgaaggctga cgacctggca gtttattact gtcagcaata ttatgcctat 360

ccgtggacgt tcggtggagg caccaagttg gagctcaaag gtggcgggtg ctctggcgga 420

ggtggatccg gtggcggcgg ctctcaggtc caactgcagc agtctgggcc tgagctggtg 480

aggcctgggg cttcagtga gatgtcctgc aggccttcgg gctatacctt caccagctac 540

tggttgcaact gggtaaaca gaggcctgga caaggccttg agtggattgg catgattgat 600

ccttccaata gtgacactag gtttaacccg aacttcaagg acaaggccac attgaatgta 660

gacagatctt ccaacacagc ctacatgctg ctacagcagcc tgacatctgc tgactctgca 720

gtctattact gtgccacata tggtagctac gtttccctc tggactactg gggtaagga 780

acctcagtca ccgtctctc gagcgagccc aaatcttctg acaaaactca cacatgccca 840

ccgtgccat ccgagcacc tgaactcctg ggtggaccgt cagtcttctt cttccccca 900  
 aaaccaagg acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960  
 gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080  
 ctaccgttc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 1140  
 aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200  
 ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260  
 acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320  
 cagccggaga acaactaaa gaccacgctt cccgtgctgg actccgacgg ctctttcttc 1380  
 ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440  
 tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggtaaatcta gagcctcac caaggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctctccaag 1560  
 agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgctgtgtca aggactactt ccccagccg 1620  
 gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggtgtc 1680  
 ctacagtctt caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 1740  
 ggaccccaga cctacatctg caactggaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 1800  
 aaagtttga 1809

<210> 34

<211> 1821

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223

> Nucleotide sequence for TSC001 comprising : HD37

(anti-CD39), human IgG1 SCC-P hinge, human IgG1

CH2, human IgG1 CH3 and human CH1

<400> 34

atggaagcac cagcgcagt tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgt 60  
 gacattgtgc tgacceaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120  
 atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagtattt gaactggtac 180  
 caacagattc caggacagcc acccaaacct ctcatctatg atgcatcaa tctagtttct 240  
 gggatcccac ccaggtttag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat 300

cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360  
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg 420  
 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480  
 cctgggtcct cagtgaagat ttcttgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540  
 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct 600  
 ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggtg aagccactct gactgcagac 660  
 gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720  
 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780

tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcgagc ccaaatcttc tgacaaaact 840  
 cacacatgcc caccgtgccc atccggagca cctgaactcc tgggtggacc gtcagtcttc 900  
 ctcttcccc caaaaccaa ggacacctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 960  
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtaagt tcaactggtg cgtggacggc 1020  
 gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 1080  
 gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1140  
 aaggtctcca acaaagcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg 1200  
 cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1260

caggtcagcc tgacctgct ggtcaaagc ttctatcaa gcgacatcgc cgtggagtgg 1320  
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac 1380  
 ggctccttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1440  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggt ctgcacaacc actacagca gaagagcctc 1500  
 tcctgtctc cgggtaaatc tagagcctc accaagggcc catcggcttt cccctggca 1560  
 cctcctcca agagcacctc tgggggcaca gcggccctgg gctgectggt caaggactac 1620  
 ttccccgagc cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcggcc tgaccagcgg cgtgcacacc 1680  
 ttccccgctg tctacagtc ctcaggactc tactcctca gcagcgtggt gaccgtgcc 1740

tccagcagct tgggcacca gacctacatc tgcaactga atcacaagcc cagcaacacc 1800  
 aaggtggaca agaaagtttg a 1821

<210> 35

<211> 1800

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for TSC002 comprising : 2H7

(anti-CD20) scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3 and human CH1

<400> 35

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 caaatgttc tctcccagtc tccagcaatc ctgtctgcat ctccagggga gaaggtcaca 120

atgacttgca gggccagctc aagtgtaatg tacatgcact ggtaccagca gaagccagga 180  
 tcctcccca aaccctggat ttatgcccc tccaacctgg cttctggagt cctgctcgc 240  
 ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcagagt ggaggtgaa 300  
 gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agttttaacc caccacgtt cgggtgctggg 360  
 accaagctgg agctgaaaga tggcggctggc tcgggcgggtg gtggatctgg aggaggtggg 420  
 gctagccagg cttatctaca gcagctggg gctgagtcgg tgaggcctgg ggcctcagtg 480  
 aagatgtcct gcaaggcttc tggctacaca tttaccagtt acaatatgca ctgggtaaag 540  
 cagacaccta gacagggcct ggaatggatt ggagctatct atccaggaaa tggatgatact 600

tctacaate agaagttcaa gggcaaggcc aactgactg tagacaaatc ctccagcaca 660  
 gcctacatgc agctcagcag cctgacatct gaagactctg cggctctatct ctgtgcaaga 720  
 gtggtgtact atagtaactc ttaactggtac ttcgatgtct ggggcacagg gaccacggtc 780  
 accgtctcct cgagcgagcc caaatcttct gacaaaactc acacatgccc accgtgcca 840  
 tccggagcac ctgaactcct ggggtggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag 900  
 gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 960  
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1020  
 acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1080

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 1140  
 ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1200  
 tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg 1260  
 gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagecggag 1320  
 aacaactaca agaccagcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1380  
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1440  
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct cctgtctcc gggtaaatct 1500  
 agagcctcca ccaagggccc atcggtcttc ccctggcac cctcctcaa gacacctct 1560

gggggcacag cggccctggg ctgctggctc aaggactact tccccgagcc ggtgacggtg 1620  
 tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 1680

tcaggactct aciccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 1740  
 acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttga 1800  
 <210> 36

<211> 1851

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for TSC003 comprising : G19-4

(anti-CD3) scFv, altered human IgA1 hinge, human  
 IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 36

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 gaggctccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 120  
 tcttgaagg cctctggtta ctcttact ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180  
 catgaaaga accttgagtg gattggactt attaatccat acaaaggctt tactacctac 240  
 aaccagaaat tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300  
 atggagctcc tcagtctgac atctgaagac tetgcagtct attactgtgc aagatctggg 360  
 tactatggtg actcggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc 420

tcaagcggtg gcggagggtc tgggggtggc ggatccggag gtggtggctc tgcacaagac 480  
 atccagatga cacagactac atcttccctg tctgcctctc tgggagacag agtcaccatc 540  
 agttgcaggg caagtcagga cattcgcaat tatttaact ggtatcagca gaaaccagat 600  
 ggaactgtta aactctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt cccatcaagg 660  
 ttcagtggca gtgggtctgg aacagattat tctctacca ttgccaacct gcaaccagaa 720  
 gatattgcca ctacttttg ccaacagggt aatagcttc cgtggacgtt cggtggaggc 780  
 accaaactgg taaccaaagc ctcgagcccc tcaactccac ctacccatc tcctcaact 840  
 ccacctacc catctcctc atgccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggtggaccg 900

tcagtcttc tcttcccc aaacccaag gacacctca tgatctccg gaccttgag 960  
 gtcacatgcg tgggtggtga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac 1020  
 gtggacggcg tggaggtgca taatccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1080  
 acgtaccgtg tggctcagct cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1140  
 tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctcaaa 1200  
 gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc cccatccc ggtgagctg 1260

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc 1320  
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1380

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1440  
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1500  
 aagagcctct cctgtctccc gggtaaatct agaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcate 1560  
 ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 1620  
 tacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt 1680  
 aactcccagg agagtgccac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 1740  
 gagctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 1800  
 catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg a 1851

<210> 37

<211> 1812

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for TSC004 comprising : G19-4

(anti-CD3) scFv, altered human IgA2 hinge, human  
 IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 37

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccacgggt 60  
 gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 120  
 tctgcaagg cctctgggta ctcatctact ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180  
 catggaaga accttgagtg gattggactt attaatccat acaaaggctt tactacctac 240

aaccagaaat tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300  
 atggagctcc teagtctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagatctggg 360  
 tactatggtg actcggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc 420  
 tcaagcgggt gcggagggtc tgggggtggc ggatccggag gtggtggctc tgcacaagac 480  
 atccagatga cacagactac atctcccctg tctgcctctc tgggagacag agtcaccatc 540  
 agttgcaggg caagtcagga cattcgcaat tatttaact ggtatcagca gaaccagat 600  
 ggaactgtta aactctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt cccatcaagg 660  
 ttcagtggca gtgggtctgg aacagattat tctctacca ttgccaacct gcaaccagaa 720



gatattgcc a cttacttttg ccaacagggt aatacgttc cgtggacgtt cggaggagc 780  
 accaaactgg taaccaaagc ctcgagcccc ccacctcccc catgcccacc gtgcccagca 840  
 cctgaaactc tgggtggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc 900  
 atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtgggtgggg acgtgagcca cgaagaccct 960  
 gaggtaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 1020  
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag 1080  
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1140  
 atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1200

cccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1260  
 ttctatcaa gcgacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1320  
 aagaccagc cctccgtgtt ggactccgac ggctccttct tctctacag caagctcacc 1380  
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1440  
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaatc tagaactgtg 1500  
 gctgcacat ctgtcttcat ctcccccca tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc 1560  
 tctgttgtgt gcctgctgaa ttacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg 1620  
 gataacgcc tccaatcggg taactcccag gagagtgcca cagagcagga cagcaaggac 1680

agcacctaca gcctcagcag cgagctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa 1740  
 gtctacgct gcgaagtac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac 1800  
 aggggagagt ga 1812

<210> 38

<211> 1842

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for TSC005 comprising : G19-4

(anti-CD3) scFv, altered human IgG3 hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 38

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 120  
 tcttcaagg cctctggita ctattcact ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180  
 catggaaga accttgagtg gattggactt attaatccat acaaaggtct tactacctac 240

aaccagaaat tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300  
 atggagctcc tcaagtctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagatctggg 360  
 tactatggtg actcggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420  
 tcaagcgggtg gcggagggtc tgggggtggc ggatccggag gtggtggctc tgcacaagac 480  
 atccagatga cacagactac atcctccctg tctgcctctc tgggagacag agtcaccatc 540

agttgcaggg caagtcaaga cattcgcaat tatttaaact ggtatcagca gaaaccagat 600  
 ggaactgtta aactcctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt cccatcaagg 660  
 ttcagtggca gtgggtctgg aacagattat tctctcacca ttgccaacct gcaaccagaa 720  
 gatattgcca ctacttttg ccaacagggt aataccttc cgtggacgtt cggaggaggg 780  
 accaaactgg taaccaaagc ctcgagcgag cccaaatcta gcgacacacc tcccccaagc 840  
 ccacgtccc catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggtggacc gtcagtcttc 900  
 ctcttcccc caaaaccaa ggacacctc atgatctccc ggaccttga ggtcacatgc 960  
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct gaggtcaagt tcaactgta cgtggacggc 1020

gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 1080  
 gtggtcagcg tcctcacgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1140  
 aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg 1200  
 cagccccgag aaccacaggt gtacacctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1260  
 caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc ttctatcaa gcgacatgc cgtggagtgg 1320  
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1380  
 ggctctctt tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1440  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1500

tccctgtctc cgggtaaate tagaactgtg gctgcacat ctgtcttcat ctccccca 1560  
 tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgc tctgttgtgt gcctgctgaa ttacttctat 1620  
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 1680  
 gagagtgcca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag cgagctgacg 1740  
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgct gcgaagtcac ccatcagggc 1800  
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt ga 1842

<210> 39

<211> 1899

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223

> Nucleotide sequence for TSC006 comprising : G19-4

(anti-CD3) scFv, altered human IgD hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 39

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 120
tcttgaagg cctctgggta ctattcact ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180
catggaaga accttgagt gattggactt attaatccat acaaaggctt tactacctac 240
aaccagaaat tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300

atggagctcc tcagtctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagatctggg 360
tactatggtg actcggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcaagcggtg gcggagggtc tgggggtggc ggatccggag gtggtggctc tgcacaagac 480
atccagatga cacagactac atcctccctg tctgcctctc tgggagacag agtcaccatc 540
agttgcaggg caagtcagga cattcgcaat tatttaaact ggtatcagca gaaaccagat 600
ggaactgtta aactcctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt cccatcaagg 660
ttcagtggca gtgggtctgg aacagattat tctctacca ttgccaacct gcaaccagaa 720
gatattgcca ctacttttg ccaacagggt aataccttc cgtggacgtt cgggtggaggc 780

accaaactgg taaccaaagc ctcgagcag tctccaaagg cacaggcctc ctccgtgcc 840
actgcacaac cccaagcaga gggcagcctc gccaaggcaa ccacagcccc agccaccacc 900
cgtaacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg gtggaccgtc agtcttctc 960
ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg 1020
gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 1080
gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1140
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggtgaatg gcaaggagta caagtgaag 1200
gtctcaaca aagccctccc agcecccatc gagaaaacca tctcaaagc caaaggcag 1260

ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc ccatcccggg atgagctgac caagaaccag 1320
gtcagcctga cctgctggt caaaggcttc tatccaagc acatcgccgt ggagtgggag 1380
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1440
tccttcttc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1500
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1560
ctgtctccgg gtaaattctag aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgcatct 1620

```

gatgagcagt tgaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaatta cttctatccc 1680  
 agagaggcca aagtacagtg gaaggtgat aacgcctcc aatcgggtaa ctcccaggag 1740

agtgccacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcga getgacgctg 1800  
 agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcaggcctg 1860  
 agctgccccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtga 1899

<210> 40

<211> 1842

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for TSC007 comprising : G19-4

(anti-CD3) scFv, altered human IgG1 hinge, human  
 IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 40

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 120  
 tcctgcaagg cccttggtta ctacttact ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180  
 catgaaaga accttgagtg gattggactt attaatccat acaaaggtct tactacctac 240  
 aaccagaaat tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300  
 atggagctcc tcagtctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagatctggg 360  
 tactatggtg actcggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacgctc 420  
 tcaagcggtg gcggagggtc tgggggtggc ggatccggag gtggtggctc tgcacaagac 480  
 atccagatga cacagactac atcctccctg tctgcctctc tgggagacag agtcaccatc 540

agttgcaggc caagtcagga cattcgcaat tatttaaact ggtatcagca gaaaccagat 600  
 ggaactgtta aactcctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt cccatcaagg 660  
 ttcagtggca gtgggtctgg aacagattat tctctacca ttgccaacct gcaaccagaa 720  
 gatattgcca cttacttttg ccaacagggt aatacgttc cgtggacgtt cgggtggagc 780  
 accaaactgg taaccaaagc ctcgagcgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacaagc 840  
 ccaccgagcc catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggtggacc gtcagtcttc 900  
 ctcttcccc caaaaccaa ggacacctc atgatctccc ggacctga ggtcacatgc 960  
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggtta cgtggacggc 1020

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 1080  
 gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1140  
 aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1200  
 cagcccccag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1260  
 caggtcagcc tgacctgct ggtcaaagge ttctatccaa gcgacatgc cgtggagtgg 1320  
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1380  
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1440  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1500

tcctgtctc cgggtaaate tagaactgtg gctgcacat ctgttctcat cttcccgca 1560  
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa ttacttctat 1620  
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 1680  
 gagagtgcc aagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag cgagctgacg 1740  
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgct gcaagtcac ccatcagggc 1800  
 ctgagctgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt ga 1842

<210> 41

<211> 2115

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223

> Nucleotide sequence for TSC008 comprising : G19-4

(anti-CD3) scFv, altered human IgE CH2 hinge,  
 human IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 41

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgt 60  
 gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 120  
 tcctgcaagg cctctgggta ctattcact ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180  
 catgaaaga accttgagt gattggactt attaatccat acaaaggtct tactacctac 240  
 aaccagaaat tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300  
  
 atggagctcc tcagtctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagatctggg 360  
 tactatggtg actcggactg gtaactcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420  
 tcaagcggtg gcggagggtc tgggggtggc ggatccggag gtggtggctc tgcacaagac 480  
 atccagatga cacagactac atcctccctg tctgcctctc tgggagacag agtcaccatc 540

agttgcagg caagtcagga cattcgcaat tatttaaact ggtatcagca gaaaccagat 600  
 ggaactgtta aactcctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt cccatcaagg 660  
 ttcagtggca gtgggtctgg aacagattat tctctcacca ttgccaacct gcaaccagaa 720  
 gatattgcca ctiacttttg ccaacagggt aatagcttc cgtggacgtt cggaggagc 780

accaaactgg taaccaaag ctcgagctcc agggacttca cccgcccac cgtgaagatc 840  
 ttacagtctg ccagcgacgg cggcgggac ttcccccca ccatccagct cctgtgcctc 900  
 gtctctgggt acaccccagg gactatcaac atcacctggc tggaggacgg gcaggtcatg 960  
 gacgtggact tgtccaccg ctctaccacg caggagggtg agctggcctc cacacaaagc 1020  
 gagctcacc tcagccagaa gcactggctg tcagaccgca cctacacctg ccaggtcacc 1080  
 tatcaaggtc acaccttga ggacagcacc aagaagtctg catgcccacc gtgctccgga 1140  
 gcacgtgaac tctgggtgg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaac caaggacacc 1200  
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 1260

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1320  
 ccgcgaggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgtca ggcctctcac cgtcctgac 1380  
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 1440  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1500  
 ctgccccat cccggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa 1560  
 ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1620  
 tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaagctc 1680  
 accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1740

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atctagaact 1800  
 gtggctgac catctgtctt catcttcccg ccatctgatg agcagttgaa atctggaact 1860  
 gcctctgttg tigtccctgt gaattacttc tatcccagag aggccaaagt acagtggaag 1920  
 gtggataacg cctccaatc gggtactcc caggagagtg ccacagagca ggacagcaag 1980  
 gacagacct acagcctcag cagcagctg acgctgagca aagcagacta cgagaaacac 2040  
 aaagtctacg cctgcaagt cacccatcag ggctgagct cgcccgtcac aaagagcttc 2100  
 aacaggggag agtga 2115

<210

> 42

<211> 2136

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for TSC009 comprising : G19-4

(anti-CD3) scFv, altered human IgM CH2 hinge,  
human IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 42

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 120
tcttcaagc cctctggtta ctcttctact ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180
catggaaga accttgagtg gattggactt attaatccat acaaaggtct tactacctac 240

aaccagaaat tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300
atggagctcc tcagtctgac atctgaagac tctgcaactt attactgtgc aagatctggg 360
tactatggtg actcggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc 420
tcaagcggtg gcggagggtc tgggggtggc ggatccggag gtggtggctc tgcacaagac 480
atccagatga cacagactac atctctctg tctgcctctc tgggagacag agtcaccatc 540
agttgcaggc caagtcagga cattcgaat tatttaaact ggtatcagca gaaaccagat 600
ggaactgtta aactcctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt cccatcaagg 660
ttcagtgga gtgggtctgg aacagattat tctctacca ttgccaacct gcaaccagaa 720

gatattgcca ctacttttg ccaacagggt aatagcttc cgtggacgtt cgggtggaggc 780
accaaactgg taaccaaagc ctcgagcatt gccgagctgc ctccaaagt gagcgtcttc 840
gtccccccc gcgacggctt ctctggcaac ccccgcaagt ccaagctcat ctgccaggcc 900
acgggtttca gtccccgca gattcagggt tcttggctgc gcgaggggaa gcagggtggg 960
tctggcgtca ccacggacca ggtgcaggct gaggccaaag agtctgggcc cacgacctac 1020
aaggtgacca gcacactgac catcaaagag agcgactggc tcagccagag catgttcacc 1080
tgcccgctgg atcacagggg cctgaccttc cagcagaatg cgtctccat gagtgtcccc 1140
tgccccctgt gccatccgg agcacctgaa ctctgggtg gaccgtcagt ctctctcttc 1200

ccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggacc ctaggtcac atgcgtggtg 1260
gtggactgta gccacgaaga cctgaggtc aagttcaact ggtactgga cggcgtggag 1320
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1380
agcgtctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtaca gtgcaaggtc 1440
tccaacaag cctcccagc cccatcgag aaaacctct ccaaagcaa agggcagccc 1500
cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1560
agcctgacct gcctggtcaa aggttctat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1620

```

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1680  
 ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1740  
 tcatgetccg tgatgcatga ggctetgcac aaccactaca cgcagaagag cetctccctg 1800  
 tctccgggta aatctagaac tgtggctgca ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat 1860  
 gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt gtgtgcctgc tgaattactt ctatccaga 1920  
 gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac gcctccaat cgggtaactc ccaggagagt 1980  
 gccacagagc aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcgagct gacgctgagc 2040  
 aaagcagact acgagaaaca caaagtctac gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc 2100  
 tcgcccgtca caaagagctt caacagggga gagtga 2136

<210> 43

<211> 1839

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for TSC010 comprising : HD37

(anti-CD19) scFv, altered human IgA1 hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human CH1

<400> 43

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 gacattgtgc tgacceaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120  
 atctctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagtattt gaactggtac 180  
 caacagattc caggacagcc acccaaacct ctcactatg atgcatcaa tctagtttct 240  
  
 gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300  
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360  
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg 420  
 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480  
 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540  
 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttgcct 600  
 ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaaggta aagccactct gactgcagac 660  
 gaatctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720  
  
 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780



tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagccct caactccacc taccccatct 840  
 ccctcaactc cacctacccc atctccctca tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg 900  
 ggtggaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 960  
 acccctgagg tcacatgcgt ggtggggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 1020  
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagcccg ggaggagcag 1080  
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1140  
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1200

atctccaaag ccaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1260  
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1320  
 gacatgccc tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgct 1380  
 cccgtctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctaccgt ggacaagagc 1440  
 aggtggcagc aggggaactg cttctcatgc tccgtgatgc atgagctct gcacaaccac 1500  
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatcta gagcctccac caagggccca 1560  
 tcggtcttcc cctggcacc ctctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc 1620  
 tcctggtca aggactactt ccccagccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg 1680

accagcggcg tgcacacctt cccgctgtc ctacagtct caggactcta ctccctcagc 1740  
 agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat 1800  
 cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag aaagtttga 1839

<210> 44

<211> 1800

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for TSC011 comprising : HD37

(anti-CD19) scFv, altered human IgA2 hinge, human  
 IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human CH1

<400> 44

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggca gagggccacc 120  
 atctctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagtattt gaactggtac 180  
 caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatcaa tctagtttct 240  
 gggatccac ccaggtttag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat 300

cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360  
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg 420  
 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480  
 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540

atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttgcct 600  
 ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaaggta aagccactct gactgcagac 660  
 gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720  
 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780  
 tggggtcaag gaacctcagt cacctctcc tcgagccccc cacctccccc atgccaccg 840  
 tgcccagcac ctgaactcct ggggtggaccg tcagtcttcc tcttccccc aaaaccaag 900  
 gacacctca tgatctccc gacctctgag gtcacatgcg tgggtgtgga cgtgagccac 960  
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1020

acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1080  
 ctgcaccagg actggtgaa tggcaaggag tacaagtca aggtctccaa caaagcctc 1140  
 ccagccccc tcgagaaac catctccaa gccaaaggc agccccgaga accacaggtg 1200  
 tacaccctgc ccccatccc ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg 1260  
 gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1320  
 aacaactaca agaccagcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1380  
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1440  
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct cctgtctcc gggtaaatct 1500

agagcctcca ccaagggccc atcgtcttc ccctggcac cctcctcaa gacacctct 1560  
 gggggcacag cggccctggg ctgctgtgac aaggactact tcccagacc ggtgacggtg 1620  
 tcgtggaact caggcgcct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 1680  
 tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgcct ccagcagctt gggcaccag 1740  
 acctacatct gcaactgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttga 1800

<210> 45

<211> 1830

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for TSC012 comprising : HD37

(anti-CD19) scFv, altered human IgG1 hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human CH1

<400> 45

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120  
atctctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagtattt gaactggtac 180  
caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatcaa tctagtttct 240  
gggatccac ccaggttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300  
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360  
acgttcggtg gaggcaccaa gctgaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cggtggtggg 420

tccggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480  
cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540  
atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttgcct 600  
ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaaggta aagccactct gactgcagac 660  
gaatctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720  
tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780  
tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcgagc ccaaacttc tgacaaaact 840  
cacacaagcc caccgagccc atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggtgaccg 900

tcagtcttc tcttcccc aaaaccaag gacacctca tgatctccg gacctctgag 960  
gtcacatcgc tgggtggtga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac 1020  
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1080  
acgtaccgtg tggtcagct cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1140  
tacaagtgca aggtctcaa caaagcctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1200  
gccaagggc agccccgaga accacagtg tacacctgc cccatccc g gatgagctg 1260  
accaagaacc aggtcagct gacctgctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc 1320  
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag acaactaca agaccagcc tcccgtctg 1380

gactccgagc gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1440  
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacagcag 1500  
aagagcctct cctgtctcc gggtaaatct agagcctcca ccaagggccc atcggtcttc 1560  
cccctggcac cctctccaa gageacctct gggggcacag cggcctggg ctgcctggtc 1620  
aaggactact tccccagcc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcct gaccagcggc 1680

gtgcacacct tccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 1740  
 accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 1800  
 agcaacacca aggtggacaa gaaagtttga 1830

<210> 46

<211> 1830

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for TSC013 comprising : HD37

(anti-CD19) scFv, altered human IgG3 hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human CH1

<400> 46

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 gacattgtgc tgaccaate tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120  
 atctctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagtattt gaactggtac 180  
 caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatcaa tctagtttct 240

gggatccac ccaggttag tggcagtggg tctgggacag acttaccct caacatccat 300  
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360  
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtggtggg 420  
 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480  
 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540  
 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct 600  
 ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggta aagccactct gactgcagac 660  
 gaatcctca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720

tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggcctt attactatgc tatggactac 780  
 tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcgagc ccaaatctag cgacacacct 840  
 ccccaagcc caggtcccc atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggtgaccg 900  
 tcagtcttcc tcttcccc aaaaccaag gacacctca tgatctccc gacctctgag 960  
 gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac 1020  
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1080  
 acgtaccgtg tggtcagct cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1140

tacaagtga aggtctcaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1200

gcccagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc cccatcccg ggatgagctg 1260

accaagaace aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc 1320

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1380

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1440

caggggaacg ttttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1500

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatct agagcctcca ccaagggccc atcggctctc 1560

ccctggcac cctcctcaa gacacactct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 1620

aaggactact tccccagcc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcct gaccagcggc 1680

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actcctcag cagcgtggtg 1740

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 1800

agcaacacca aggtggacaa gaaagtttga 1830

<210> 47

<211> 1887

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for TSC014 comprising : HD37  
 (anti-CD19) scFv, altered human IgD hinge, human  
 IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human CH1

<400> 47

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggca gagggccacc 120

atctcctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagttattt gaactggtac 180

caacagatc caggacagcc acccaaacct ctcattatg atgcatcaa tctagtttct 240

gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300

cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg 420

tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480

cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540

atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttgcct 600

ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggtg aagccactct gactgcagac 660  
 gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720  
 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggcggtt attactatgc tatggactac 780  
 tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcgagt ctccaaagc acaggcctcc 840  
 tccgtgcccc ctgcacaacc ccaagcagag ggcagcctcg ccaaggcaac cacagcccca 900  
 gccaccacc gtaacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg tggaccgtca 960  
 gtcttctct tcccccaaa acccaaggac acctcatga tctcccgac ccctgaggtc 1020

acatgcgtgg tgggtggact gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtactg 1080  
 gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagcccgagg aggagcagta caacagcacg 1140  
 taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1200  
 aagtgcagg tctccaaca agccctccca gccccatcg agaaaaccat ctccaaagc 1260  
 aaaggcagc cccgagaacc acaggtgtac acctgcccc catcccgga tgagctgacc 1320  
 aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggc aaaggcttct atccaagca catcgccgtg 1380  
 gagtgggaga gcaatggga gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1440  
 tccgacggt ctttcttct ctacagcaag ctaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1500

gggaactct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1560  
 agcctctccc tgctccggg taaatctaga gcctccacca agggccctc ggtcttccc 1620  
 ctggcacct cctccaagag cactctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag 1680  
 gactacttcc ccgagccgt gacggtgtcg tggaactcag ggcctctgac cagcggcgtg 1740  
 cacaccttcc cggtgtcct acagtcctca ggacttact ccctcagcag cgtggtgacc 1800  
 gtgccctcca gcagcttggg caccagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc 1860  
 aacaccaagg tggacaagaa agtttga 1887

<210

> 48

<211> 2103

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for TSC015 comprising : HD37

(anti-CD19) scFv, altered human IgE CH2 hinge,

human IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human CH1

<400> 48

atggaagcac cagcgcagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgt 60

gacattgtgc tgacceaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggca gagggccacc 120  
 atctcctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagtattt gaactggtac 180  
 caacagattc caggacagcc acccaaacctc ctcatctatg atgcatcaa tctagtttct 240

gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300  
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360  
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg 420  
 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480  
 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagtactg 540  
 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct 600  
 ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaaggta aagccactct gactgcagac 660  
 gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720

tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780  
 tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagctcca gggacttcac cccgccacc 840  
 tgaagatct tacagctgc cagcagcggc ggccggcact tcccccgac catceagctc 900  
 ctgtgcctcg tctctggta cccccaggg actatcaaca tcacctggct ggaggacggg 960  
 caggtcatgg acgtggactt gtccaccgcc tctaccagc aggagggtga gctggcctcc 1020  
 acacaaagc agctcacct cagccagaag cactggctgt cagaccgcac ctacacctgc 1080  
 caggtcacct atcaaggta cactttgag gacagcacca agaagtctgc atgccaccg 1140  
 tgctccggag cacctgaact cctgggtgga ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc 1200

aaggacacc tcgatctc ccggaccct gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc 1260  
 cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 1320  
 aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 1380  
 gtctgcacc aggactggct gaatggcaag gactacaagt gcaaggtctc caacaaagc 1440  
 ctcccagccc ccactgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1500  
 gtgtacacc tgeccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1560  
 ctggtcaaag gcttctatcc aagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1620  
 gagaacaact acaagaccac gcctccctg ctggactcag acggctcctt ctctctctac 1680

agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1740  
 atgcatgagg ctctgcacaa ccactacag cagaagagcc tctcctgtc tccgggtaaa 1800  
 tctagagcct ccaccaaggg cccatcggtc tccccctgg caccctctc caagagcacc 1860  
 tctgggggca cagcggcctt gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gccggtgacg 1920

gtgtcgtgga acicagcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgcctacag 1980  
 tcctcaggac tctactcct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 2040  
 cagacctaca tctgcaactg gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt 2100  
 tga 2103

<210> 49

<211> 2124

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for TSC016 comprising : HD37

(anti-CD19) scFv, altered human IgM CH2 hinge,  
 human IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human CH1

<400> 49

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120  
 atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagtattt gaactggtac 180  
 caacagattc caggacagcc acccaaacct ctcactatg atgcatcaa tctagtttct 240  
  
 gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300  
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360  
 acgttcgggt gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg 420  
 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480  
 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540  
 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttgcct 600  
 ggagatgggt atactaacta caatggaaag ttcaagggta aagccactct gactgcagac 660  
 gaatctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720  
  
 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780  
 tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcattg ccgagctgcc tcccaaagt 840  
 agcgtcttcg tcccaccccg cgacggcttc ttcggaacc cccgcaagtc caagtcac 900  
 tgccaggcca cgggtttcag tccccggcag attcaggtgt cctggctgcg cgaggggaag 960  
 caggtggggt ctggcgtcac cacggaccag gtgcaggctg aggccaaaga gctgggccc 1020  
 acgacctaca aggtgaccag cacactgacc atcaaagaga gcgactggct cagccagagc 1080  
 atgttcacct gccgcgtgga tcacaggggc ctgacctcc agcagaatgc gtctccatg 1140



agtgtcccct gccaccgtg cccatccgga gcacctgaac tcctgggtgg accgtcagtc 1200  
  
 ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 1260  
 tgcgtggagg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 1320  
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 1380  
 cgtgtggtea ggcctctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1440  
 tgcaaggtct ccaacaaagc ccteccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1500  
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggatga gctgaccaag 1560  
 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggctttctatc caagcgacat cgccgtggag 1620  
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1680  
  
 gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1740  
 aacgttctt catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1800  
 ctctccctgt ctccgggtaa atctagagcc tcaccaagg gcccatcggc cttcccctg 1860  
 gcacctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcgccc tgggctgcct ggtcaaggac 1920  
 tacttcccc agccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg cctgaccag cggcgtgcac 1980  
 accttcccg ctgtcttaca gtctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 2040  
 ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccccagcaac 2100  
 accaaggtgg acaagaaagt ttga 2124

<210> 50

<211> 1788

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for TSC017 comprising : P2C2

(anti-CD79b) scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3 and human CH1

<400> 50

atggaagcac cagcgcagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 gatattgtga tgatccagga tgaactctcc aatcctgtca gttctggaga atcagittcc 120  
 atctcctgta ggtctagtaa gagtctccta gataaggaag ggaagacata ctggaattgg 180  
 tttctgcaga gaccaggaca atctctcag ctctgatct atctgatgc catgcgtgaa 240  
  
 tcaggagtct cagaccggtt tagtggcagt gggtcaggaa cagatttcac cctggaatc 300

agtagagtga aggctgagga tgtgggtgtg tattactgtc aacaacttgt agagtatccg 360  
 tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaagggtg gcggtggctc tggcggaggt 420  
 ggatccggtg gcggcggctc tcagatccag ttggtgcagt ctggacctga gctgaagaag 480  
 cctggagaga cagtcaagat ctccctgcaag gcttctggtt ataccttcac agacttttca 540  
 atgcactggg tgaggcaggc tccaggaaag ggtttaaagt ggatgggctg gataaacact 600  
 gagactggtg agccaacata tgcagatgac ttcaggggac ggtttgcctt ctctttgga 660  
 acttctgcca gcaactgccta tttgcagatc aacaacctca aaaatgagga cacggctaca 720  
  
 tatttttgta cctggtctgc ttactggggc caagggactc tggctactgt ctctgcctcg 780  
 agcggagccca aatcttctga caaaactcac acatgcccac cgtgcccac cggagcacct 840  
 gaactcctgg gtggaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 900  
 atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agacctgag 960  
 gtcaagtcca actggtactg ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020  
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080  
 tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag gctccaaca aagcctccc agcccccatc 1140  
 gagaaaacca tctccaagc caaaggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc 1200  
  
 ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260  
 tatccaagcg acatgcctgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320  
 accacgctc cctgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagca gctcacctg 1380  
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440  
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatctag agcctcacc 1500  
 aagggcccat cggcttccc cctggcacc tcctcaaga gcacctctgg gggcacagcg 1560  
 gccttgggt gctggtcaa ggactacttc cccgagccgg tgacgggtgc gtggaactca 1620  
 ggcgcccctga ccagcggcgt gcacacctic cggctgtcc tacagtctc aggactctac 1680  
  
 tcctcagca gcgtggtgac cgtgcctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 1740  
 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttga 1788

<210> 51

<211> 1812

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for TSC018 comprising : M0042

(anti-HLA-DR) scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human CH1

<400> 51

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
gacatccaga tgacccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 180  
gggaaagccc ctaagctcct ggtctattct gtttccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240  
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagat ttactctca ccatcaacag tctgcaacct 300  
gaagattttg ccaactacta ctgtcaacag agttacagta cccattcac tttcgccct 360  
gggaccaaag tggatatcaa aggggttga ggctctggtg gcggtggctc tggcggaggt 420  
ggatccggtg gcggcggctc tgaagttcaa ttgttagagt ctggtggcgg tcttgtcag 480  
cctggtggtt ctttacgtct ttcttgcgct gcttccggat tcactttctc tcattactat 540  
atgtcttggg ttcgccaagc tcctggtaa ggittggagt gggtttctta tatcggtcct 600

tctggtggtt ttactgctta tgctgactcc gttaaaggtc gttcactat ctctagagac 660  
aactctaaga atactctcta cttgcagatg aacagctta ggctgagga cacggccgtg 720  
tattactgtg cgagagacgg gtgggttgg agcgagaact actccggtat ggacgtctgg 780  
ggccaagga ccacggtctc ctcgagcgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgc 840  
ccaccgtgcc catccggagc acctgaactc ctgggtggac cgtcagttt cctcttccc 900  
ccaaaacca aggacacct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960  
gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020  
cataatgcca agacaaagc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctaccg tctgcacca ggactggtg aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc 1140  
aacaagccc tccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200  
gaaccacagg tgiacacct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260  
ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatcca agcgacatc cgtggagtg ggagagcaat 1320  
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctcttc 1380  
ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440  
tgctccgtga tgcatgagc tctgcacaac cactacacgc agaagacct ctccctgtct 1500  
ccgggtaaat ctagagctc caccaagggc ccatcggtct tcccctggc accctctcc 1560

aagagacct ctggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta ctccccgag 1620  
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgc ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccggt 1680  
gtcctacagt cctcaggact ctactcctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 1740

ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 1800  
aagaaagttt ga 1812

<210> 52

<211> 1833

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleotide sequence for TSC019 comprising : G19-4

(anti-CD3) scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human

CH2, human CH3, and human Ck(YAE)

<400> 52

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 120  
tcttgcgaag cctctggtta ctcttactt ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180  
catggaaga accttgagtg gattggactt attaatccat acaaggctt tactacctac 240  
aaccagaaat tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300  
atggagctcc tcagtctgac atctgaagac tetgcagtct attactgtgc aagatctggg 360  
tactatggtg actcggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc 420

tcaagcggtg gcggagggtc tgggggtggc ggatccggag gtggtggctc tgcacaagac 480  
atccagatga cacagactac atcttccctg tctgcctctc tgggagacag agtcaccatc 540  
agttgcaggc caagtcagga cattcgcaat tatttaact ggtatcagca gaaaccagat 600  
ggaactgtta aactcctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt cccatcaagg 660  
ttcagtgcca gtgggtctgg aacagattat tctctacca ttgccaacct gcaaccagaa 720  
gatattgcca ctacttttg ccaacagggt aatagcttc cgtggacgtt cggaggagc 780  
accaaactgg taaccaaagc ctcgagcgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgc 840  
ccaccgtgcc catccggagc acctgaactc ctgggtggac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaacca aggacacct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960  
gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020  
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080  
gtctcaccg tctgcacca ggaactggctg aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc 1140  
aacaagccc tccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200  
gaaccacagg tgtacacct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320  
 gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440  
 tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500  
 ccgggtaaat ctagaactgt ggctgcacca tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag 1560  
 cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgig tgcttctga attacttcta tcccagagag 1620  
 gccaaagtac agtggaaagt ggataacgcc ctccaatcgg gtaactcca ggagagtgcc 1680  
 acagagcagg acagcaagga cagcacctac agcctcagca gcgagctgac gctgagcaaa 1740  
 gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg 1800  
 cccgtcacia agagcttcaa caggggagag tga 1833

<210> 53

<211> 582

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ORN160 mature protein comprising : 5D5

(anti-c-Met) scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human CH1

<400> 53

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Val Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
 100 105 110  
 Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 115 120 125  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
 130 135 140  
 Ser Val Lys Met Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
 145 150 155 160  
 Trp Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 165 170 175  
 Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Asn Phe  
 180 185 190  
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Arg Ser Ser Asn Thr Ala Tyr  
 195 200 205  
 Met Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ala Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 210 215 220  
 Ala Thr Tyr Gly Ser Tyr Val Ser Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 225 230 235 240  
 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr  
 245 250 255  
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
 260 265 270  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 275 280 285  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 290 295 300  
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 305 310 315 320  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 325 330 335  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

340 345 350  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

355 360 365  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

370 375 380  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

385 390 395 400  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

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

420 425 430  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

435 440 445  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

450 455 460  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

465 470 475 480  
 Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

485 490 495  
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

500 505 510  
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

515 520 525  
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

530 535 540  
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

545 550 555 560  
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

565 570 575  
 Lys Val Asp Lys Lys Val

580

<210> 54

<211> 586

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC001 mature protein comprising : HD37

(anti-CD39), human IgG1 SCC-P hinge, human IgG1

CH2, human IgG1 CH3 and human CH1

<400> 54

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

1                    5                    10                    15  
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

                  20                    25                    30  
Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

                  35                    40                    45  
Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro

                  50                    55                    60  
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65                    70                    75                    80  
Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr

                  85                    90                    95  
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

                  100                    105                    110  
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln

                  115                    120                    125  
Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser

                  130                    135                    140  
Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp

                  145                    150                    155                    160  
Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

                  165                    170                    175  
Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys





Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 435 440 445

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 450 455 460

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 465 470 475 480

Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
 485 490 495

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala  
 500 505 510

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 515 520 525

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
 530 535 540

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
 545 550 555 560

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys  
 565 570 575

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val  
 580 585

<210> 55

<211> 579

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC002 mature protein comprising : 2H7 (anti-CD20)

scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2,

human IgG1 CH3 and human CH1

<400> 55

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

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

20 25 30  
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr  
  
 35 40 45  
 Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu  
 65 70 75 80  
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr  
 85 90 95  
 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Asp Gly Gly Gly Ser Gly  
  
 100 105 110  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln Ala Tyr Leu Gln Gln  
 115 120 125  
 Ser Gly Ala Glu Ser Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys  
 130 135 140  
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys  
 145 150 155 160  
 Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly  
  
 165 170 175  
 Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu  
 180 185 190  
 Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu  
 195 200 205  
 Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Val Val Tyr Tyr  
 210 215 220  
 Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val  
  
 225 230 235 240  
 Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys  
 245 250 255  
 Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 260 265 270

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 275 280 285  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 290 295 300  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 305 310 315 320  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 325 330 335  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 340 345 350  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 355 360 365  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 370 375 380  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 385 390 395 400  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 405 410 415  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 420 425 430  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 435 440 445  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 450 455 460  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser  
 465 470 475 480  
 Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser  
 485 490 495  
 Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp  
 500 505 510  
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr



Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 115 120 125  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr  
 130 135 140  
 Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile  
 145 150 155 160  
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln  
 165 170 175  
 Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg  
 180 185 190  
 Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
 195 200 205  
 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr  
 210 215 220  
 Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly  
 225 230 235 240  
 Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro  
 245 250 255  
 Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Cys Pro Pro Cys Pro  
 260 265 270  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 275 280 285  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 290 295 300  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 305 310 315 320  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 325 330 335  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 340 345 350  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys



<210> 57

<211> 583

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC004 mature protein comprising : G19-4

(anti-CD3) scFv, altered human IgA2 hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 57

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

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

100                    105                    110

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

115                    120                    125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr

130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln

165                    170                    175

Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg



180 185 190  
 Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
 195 200 205  
 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr  
  
 210 215 220  
 Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly  
 225 230 235 240  
 Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Pro Pro Pro Pro Pro Cys Pro  
 245 250 255  
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 260 265 270  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
  
 275 280 285  
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
 290 295 300  
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 305 310 315 320  
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 325 330 335  
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
  
 340 345 350  
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 355 360 365  
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 370 375 380  
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 385 390 395 400  
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
  
 405 410 415  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 420 425 430

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 435 440 445  
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 450 455 460  
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val  
 465 470 475 480  
 Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys  
 485 490 495  
 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg  
 500 505 510  
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn  
 515 520 525  
 Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser  
 530 535 540  
 Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys  
 545 550 555 560  
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr  
 565 570 575  
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 580

<210> 58

<211> 593

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC005 mature protein comprising : G19-4

(anti-CD3) scFv, altered human IgG3 hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 58

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile  
 20 25 30  
 35 40 45

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

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

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

Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr  
 245 250 255  
 Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 260 265 270

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 275 280 285  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 290 295 300  
  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 305 310 315 320  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
 325 330 335  
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 340 345 350  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 355 360 365  
  
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 370 375 380  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn  
 385 390 395 400  
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 405 410 415  
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 420 425 430  
  
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 435 440 445  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 450 455 460  
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 465 470 475 480  
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe  
 485 490 495  
  
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val  
 500 505 510  
 Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

515                                      520                                      525  
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr

530                                      535                                      540  
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr  
 545                                      550                                      555                                      560

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val  
 565                                      570                                      575  
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly  
 580                                      585                                      590  
 Glu

<210> 59

<211> 612

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC006 mature protein comprising : G19-4  
 (anti-CD3) scFv, altered human IgD hinge, human  
 IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<220>

<221> VARIANT

<222> 375

<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 59

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



305                    310                    315                    320  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                                  325                    330                    335  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                                  340                    345                    350  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
                                  355                    360                    365  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Xaa Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
  
                                  370                    375                    380  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 385                    390                    395                    400  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                                  405                    410                    415  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                                  420                    425                    430  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
  
                                  435                    440                    445  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                  450                    455                    460  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 465                    470                    475                    480  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                  485                    490                    495  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro  
  
                                  500                    505                    510  
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr  
                                  515                    520                    525  
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys  
                                  530                    535                    540  
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu  
 545                    550                    555                    560

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

565 570 575

Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

580 585 590

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

595 600 605

Asn Arg Gly Glu

610

<210> 60

<211> 593

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC007 mature protein comprising : G19-4

(anti-CD3) scFv, altered human IgG1 hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110



Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 115 120 125  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr  
 130 135 140  
 Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile  
 145 150 155 160  
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln  
 165 170 175  
 Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg  
 180 185 190  
 Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
 195 200 205  
 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr  
 210 215 220  
 Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly  
 225 230 235 240  
 Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys  
 245 250 255  
 Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 260 265 270  
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 275 280 285  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 290 295 300  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 305 310 315 320  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
 325 330 335  
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 340 345 350  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

355 360 365  
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

370 375 380  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn  
 385 390 395 400

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 405 410 415

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 420 425 430

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

435 440 445  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

450 455 460  
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

465 470 475 480  
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

485 490 495  
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

500 505 510  
 Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

515 520 525  
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr

530 535 540  
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr

545 550 555 560  
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

565 570 575  
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

580 585 590  
 Glu

<210> 61

<211> 684

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC008 mature protein comprising : G19-4

(anti-CD3) scFv, altered human IgE CH2 hinge (SEQ

ID NO:757), human IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and

human Ck(YAE)

<400> 61

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

1                    5                    10                    15  
Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

                  20                    25                    30  
Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile

                  35                    40                    45  
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

                  50                    55                    60  
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65                    70                    75                    80  
Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

                  85                    90                    95  
Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

                  100                    105                    110  
Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

                  115                    120                    125  
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr

                  130                    135                    140  
Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile

145                    150                    155                    160  
Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln

                  165                    170                    175

Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg  
 180 185 190

Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
 195 200 205

Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr  
 210 215 220

Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly  
 225 230 235 240

Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Ser Arg Asp Phe Thr Pro Pro  
 245 250 255

Thr Val Lys Ile Leu Gln Ser Ser Ser Asp Gly Gly Gly His Phe Pro  
 260 265 270

Pro Thr Ile Gln Leu Leu Cys Leu Val Ser Gly Tyr Thr Pro Gly Thr  
 275 280 285

Ile Asn Ile Thr Trp Leu Glu Asp Gly Gln Val Met Asp Val Asp Leu  
 290 295 300

Ser Thr Ala Ser Thr Thr Gln Glu Gly Glu Leu Ala Ser Thr Gln Ser  
 305 310 315 320

Glu Leu Thr Leu Ser Gln Lys His Trp Leu Ser Asp Arg Thr Tyr Thr  
 325 330 335

Cys Gln Val Thr Tyr Gln Gly His Thr Phe Glu Asp Ser Thr Lys Lys  
 340 345 350

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

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

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

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

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



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

675

680

<210> 62

<211> 691

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC009 mature protein comprising : G19-4

(anti-CD3) scFv, altered human IgM CH2 hinge,  
human IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln



Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
                   420                                  425                                  430  
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
                   435                                  440                                  445  
  
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
                   450                                  455                                  460  
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
 465                                  470                                  475                                  480  
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr  
                                   485                                  490                                  495  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
                                   500                                  505                                  510  
  
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
                   515                                  520                                  525  
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
                   530                                  535                                  540  
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
 545                                  550                                  555                                  560  
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
                                   565                                  570                                  575  
  
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser  
                   580                                  585                                  590  
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala  
                   595                                  600                                  605  
 Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val  
                   610                                  615                                  620  
 Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser  
 625                                  630                                  635                                  640  
  
 Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu  
                   645                                  650                                  655  
 Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys



660 665 670  
 Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn

675 680 685

Arg Gly Glu

690

<210> 63

<211> 592

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC010 mature protein comprising : HD37

(anti-CD19) scFv, altered human IgA1 hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human CH1

<400> 63

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln

115 120 125

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

130 135 140

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp  
 145                      150                      155                      160

Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly  
                                  165                      170                      175

Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys  
                                  180                      185                      190

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met  
                                  195                      200                      205

Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala  
                                  210                      215                      220

Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
 225                      230                      235                      240

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Pro Ser Thr Pro  
                                  245                      250                      255

Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Cys Pro  
                                  260                      265                      270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
                                  275                      280                      285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
                                  290                      295                      300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
 305                      310                      315                      320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
                                  325                      330                      335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
                                  340                      345                      350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
                                  355                      360                      365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
                                  370                      375                      380

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

385                    390                    395                    400  
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
                                  405                    410                    415  
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
                                  420                    425                    430  
  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
                                  435                    440                    445  
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
                                  450                    455                    460  
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 465                    470                    475                    480  
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser  
                                  485                    490                    495  
  
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr  
                                  500                    505                    510  
 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro  
                                  515                    520                    525  
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val  
                                  530                    535                    540  
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser  
 545                    550                    555                    560  
  
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile  
                                  565                    570                    575  
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val  
                                  580                    585                    590  
  
 <210> 64  
 <211> 579  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> TSC011 mature protein comprising : HD37  
                                  (anti-CD19) scFv, altered human IgA2 hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human CH1

<400> 64

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

1 5 10 15  
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30  
Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45  
Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro

50 55 60  
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80  
Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95  
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110  
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln

115 120 125  
Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser

130 135 140  
Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp

145 150 155 160  
Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

165 170 175  
Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys

180 185 190  
Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met

195 200 205  
Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala

210 215 220  
Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

225                    230                    235                    240  
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Pro Pro Pro Pro  
                                  245                    250                    255  
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
  
                                  260                    265                    270  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
                                  275                    280                    285  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
                                  290                    295                    300  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 305                    310                    315                    320  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
  
                                  325                    330                    335  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
                                  340                    345                    350  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
                                  355                    360                    365  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
                                  370                    375                    380  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
  
 385                    390                    395                    400  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
                                  405                    410                    415  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
                                  420                    425                    430  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
                                  435                    440                    445  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
  
                                  450                    455                    460  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser  
 465                    470                    475                    480

Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser  
 485 490 495  
 Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp  
 500 505 510  
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr  
 515 520 525  
 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr  
 530 535 540  
 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln  
 545 550 555 560  
 Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp  
 565 570 575  
 Lys Lys Val

<210> 65

<211> 589

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC012 mature protein comprising : HD37

(anti-CD19) scFv, altered human IgG1 hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human CH1

<400> 65

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

65                    70                    75                    80  
Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr  
                          85                    90                    95  
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly  
                          100                    105                    110  
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln  
                          115                    120                    125  
Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser  
                          130                    135                    140  
Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp  
145                    150                    155                    160  
Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly  
                          165                    170                    175  
Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys  
                          180                    185                    190  
Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met  
                          195                    200                    205  
Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala  
                          210                    215                    220  
Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
225                    230                    235                    240  
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser  
                          245                    250                    255  
Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Cys Pro Pro Cys Pro  
                          260                    265                    270  
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
                          275                    280                    285  
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                          290                    295                    300  
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
305                    310                    315                    320

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 325 330 335

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 340 345 350

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 355 360 365

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 370 375 380

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 385 390 395 400

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 405 410 415

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 420 425 430

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 435 440 445

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 450 455 460

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 465 470 475 480

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly  
 485 490 495

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly  
 500 505 510

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 515 520 525

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 530 535 540

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 545 550 555 560

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





Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly  
 165 170 175

Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys  
 180 185 190

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met  
 195 200 205

Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala  
 210 215 220

Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
 225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser  
 245 250 255

Ser Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Cys Pro Pro Cys Pro  
 260 265 270

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 275 280 285

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 290 295 300

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 305 310 315 320

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 325 330 335

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 340 345 350

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 355 360 365

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 370 375 380

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 385 390 395 400

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro



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



Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser  
 500 505 510  
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr  
 515 520 525  
 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro  
 530 535 540  
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val  
 545 550 555 560  
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser  
 565 570 575  
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile  
 580 585 590  
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

595 600 605

<210> 68

<211> 680

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC015 mature protein comprising : HD37

(anti-CD19) scFv, altered human IgE CH2 hinge,

human IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human CH1

<400> 68

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

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

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

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



Thr Gln Ser Glu Leu Thr Leu Ser Gln Lys His Trp Leu Ser Asp Arg  
 325 330 335  
 Thr Tyr Thr Cys Gln Val Thr Tyr Gln Gly His Thr Phe Glu Asp Ser  
 340 345 350  
 Thr Lys Lys Ser Ala Cys Pro Pro Cys Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu  
 355 360 365  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 370 375 380  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 385 390 395 400  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 405 410 415  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 420 425 430  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 435 440 445  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 450 455 460  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 465 470 475 480  
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
 485 490 495  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 500 505 510  
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 515 520 525  
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 530 535 540  
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 545 550 555 560  
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu



565 570 575  
 Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

580 585 590  
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly  
 595 600 605

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 610 615 620

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 625 630 635 640

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 645 650 655

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser  
 660 665 670

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val  
 675 680

<210> 69

<211> 687

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC016 mature protein comprising : HD37

(anti-CD19) scFv, altered human IgM CH2 hinge,  
 human IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human CH1

<400> 69

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
 20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

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



305                    310                    315                    320  
 Thr Thr Tyr Lys Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glu Ser Asp Trp  
                                  325                    330                    335  
 Leu Ser Gln Ser Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr  
                                  340                    345                    350  
  
 Phe Gln Gln Asn Ala Ser Ser Met Ser Val Pro Cys Pro Pro Cys Pro  
                                  355                    360                    365  
 Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
                                  370                    375                    380  
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 385                    390                    395                    400  
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn  
                                  405                    410                    415  
  
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
                                  420                    425                    430  
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
                                  435                    440                    445  
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
                                  450                    455                    460  
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
 465                    470                    475                    480  
  
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp  
                                  485                    490                    495  
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
                                  500                    505                    510  
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
                                  515                    520                    525  
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
                                  530                    535                    540  
  
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 545                    550                    555                    560

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 565 570 575  
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr  
 580 585 590  
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser  
 595 600 605

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
 610 615 620  
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
 625 630 635 640  
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
 645 650 655  
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys  
 660 665 670

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val  
 675 680 685

<210> 70

<211> 575

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC017 mature protein comprising : P2C2

(anti-CD79b) scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human

IgG1 CH2, human IgG1 CH3 and human CH1

<400> 70

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



Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 305                    310                    315                    320  
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
                          325                    330                    335  
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
                          340                    345                    350  
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
                          355                    360                    365  
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp  
                          370                    375                    380  
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 385                    390                    395                    400  
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
                          405                    410                    415  
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
                          420                    425                    430  
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
                          435                    440                    445  
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
                          450                    455                    460  
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr  
                          465                    470                    475                    480  
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser  
                          485                    490                    495  
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
                          500                    505                    510  
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
                          515                    520                    525  
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
                          530                    535                    540  
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys



Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser  
 165 170 175

Tyr Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
 195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 210 215 220

Arg Asp Gly Trp Val Gly Ser Glu Asn Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp  
 225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys  
 245 250 255

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
 260 265 270

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 275 280 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 290 295 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 305 310 315 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 325 330 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 340 345 350

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 355 360 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 370 375 380

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

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





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



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

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

<210> 73

<211> 2292

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4C04 (anti-RON) x G19-4 (anti-CD3) Scorpion DNA  
 sequence (S0266)

<400> 73

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 gacattcaga tgaccagtc tctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 120  
 atcacatgcc tggcaagtc gaccattggt acatggttag catggtatca gcagaaacca 180  
 gggaaatctc ctcaactcct gatttatgct gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca 240  
 aggttcagtg ctagtggatc tggcacaaaa ttttcttca agatcgacag cctacagtct 300  
 gaagattttg taagttatta ctgtcaacaa ctttacaata ctccgtggac gttcgggtgga 360  
 ggcaccaagc tggaaatcaa aggtggcggg ggctctggcg gaggtggatc cggtggcggc 420  
  
 ggctctcaga tccagctgca gcagctgga cctgagctgg tgaacctgg gacttcagtg 480  
 aagatatact gcaaggcttc tgactacaca ctactgact tctatatgaa ctgggtgagg 540  
 cagaagcctg gacagggact tgagtggatt gggaggattt atcctggaac cgataaaact 600  
 agatacaatg agaaattcag ggacaaggcc atactgaccg tggacacgtc ctccagcaca 660  
 gcctacatgc agctcagcag cctgacatca gaggacactg ctgtctattt ctgtgcaaga 720

tccgcctact atggtaacta cgttgctatg gactactggg gtcaaggaac ctcagtcacc 780  
 gtctcctcga gcgagcccaa atcttctgac aaaactcaca catgcccacc gtgccagca 840  
 cctgaactcc tgggtggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc 900

atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 960  
 gagggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 1020  
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 1080  
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1140  
 atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1200  
 cccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1260  
 ttctatcaa gcgacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1320  
 aagaccacgc ctcccgctgt ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1380

gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1440  
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtcagag gcacaacaat 1500  
 tcttccctga atacaggaac tcagatggca ggtcattctc cgaattctga ggtccagctg 1560  
 caacagtctg gacctgaact ggtgaagcct ggagcttcaa tgaagatttc ctgcaaggcc 1620  
 tctggttact cattcactgg ctacatcgtg aactggctga agcagagcca tggaaagaac 1680  
 cttgagtgga ttggacttat taatccatac aaaggtctta ctacctaaa ccagaaattc 1740  
 aagggaagg ccacattaac ttagacaag tcatccagca cagcctacat ggagctcctc 1800  
 agtctgacat ctgaagactc tgcagtctat tactgtgcaa gatctgggta ctatggtgac 1860

tccgactggt acttcgatgt ctggggcgca gggaccacgg tcaccgtctc aagcgggtggc 1920  
 ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt ggtggctctg cacaagacat ccagatgaca 1980  
 cagactacat cctccctgtc tgcctctctg ggagacagag tcaccatcag ttgcagggca 2040  
 agtcaggaca ttcgcaatta tttaactgg taccagcaga aaccagatgg aactgttaa 2100  
 ctctgatct actacacatc aagattacac tcaggagtcc catcaaggtt cagtggcagt 2160  
 gggctctggaa cagattatc tctcaccatt gccaacctgc aaccagaaga tattgceact 2220  
 tacttttgcc aacagggtaa tacgcttccg tggacgttcg gtggaggcac caaactggta 2280  
 accaaacgat aa 2292

<210> 74

<211> 743

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4C04 (anti-RON) x G19-4 (anti-CD3) Scorpion mature  
protein sequence (S0266)

<400> 74

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

Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr  
 225                      230                      235                      240

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
                     245                      250                      255

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
                     260                      265                      270

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
                     275                      280                      285

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
                     290                      295                      300

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 305                      310                      315                      320

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
                     325                      330                      335

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
                     340                      345                      350

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
                     355                      360                      365

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
                     370                      375                      380

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 385                      390                      395                      400

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
                     405                      410                      415

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
                     420                      425                      430

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
                     435                      440                      445

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
                     450                      455                      460

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

465                      470                      475                      480  
 Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser  
                                  485                      490                      495  
  
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
                                  500                      505                      510  
 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr  
                                  515                      520                      525  
 Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile  
                                  530                      535                      540  
 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe  
 545                      550                      555                      560  
  
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
                                  565                      570                      575  
 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
                                  580                      585                      590  
 Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp  
                                  595                      600                      605  
 Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
                                  610                      615                      620  
  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr  
 625                      630                      635                      640  
 Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile  
                                  645                      650                      655  
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln  
                                  660                      665                      670  
 Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg  
                                  675                      680                      685  
  
 Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
                                  690                      695                      700  
 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr  
 705                      710                      715                      720



Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly  
 725 730 735

Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg  
 740

<210> 75

<400> 75

000

<210> 76

<400> 76

000

<210> 77

<211> 510

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mutated M0039

<220>

<221> SIGNAL

<222> (1)...(22)

<400> 77

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser  
 -20 -15 -10

Val Ile Met Ser Arg Gly Val Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro  
 -5 1 5 10

Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser  
 15 20 25

Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro  
 30 35 40

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr  
 45 50 55

Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn  
 60 65 70

Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp



Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 335 340 345

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 350 355 360

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 365 370 375

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 380 385 390

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 395 400 405 410

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 415 420 425

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 430 435 440

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 445 450 455

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 460 465 470

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 475 480 485

<210> 78

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> H68 linker (scorpion linker derived from NKG2D)

<400> 78

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

Ser Pro Asn Ser  
 20

<210> 79

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH of A2

<400> 79

gaagttcaat tgtagagtc tggtagcggc cttgttcagc ctggtgggtc ttacgtctt 60  
 tcttgcgctg cttccggatt cactttctct tttaccaga tgcattgggt tcgccaagct 120  
 cctggtaaag gtttggagtg ggtttctggt atctatcctt ctggtggcta tactaagat 180  
 gctgactccg ttaaaggctg cttcactatc tctagagaca actctaagaa tactctctac 240  
 ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac actgcagtct actattgtgc gagagatcta 300  
 ggttacggca gtagctggta ctactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcacgctc 360  
 tcaagc 366

<210> 80

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH of A2

<400> 80

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Phe Tyr  
 20 25 30  
 Gln Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

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

<210> 81

<400> 81

000

<210> 82

<400> 82

000

<210> 83

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL of A2

<400> 83

cagagcgctt tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60  
 tcttgcagtg gaaccgacag tgacgttggg ggttataacc atgtctcctg gtaccaacaa 120  
 caccaggca aggcccccaa actcataatt tatgatgtcg atcatcggcc ctccaggatc 180  
 tctaaccgtt tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgacat ctctgggctc 240  
 caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata gaagcggtag cacttatgtc 300

ttcggaaactg ggaccaaggt caccgtccta 330

<210> 84

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL of A2

<400> 84

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Asp Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30  
 Asn His Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45

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

<210> 85

<211> 741

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A2 scFv

<400> 85

gaagttcaat tgtagagtc tggtagcgt cttgttcagc ctggtgggtc tttacgtctt 60  
 tcttgctgctg ctcccgatt cactttctct tttaccaga tgcattgggt tcgccaagct 120  
 cctggtaaag gtttggagtg ggtttctggt atctatcctt ctggtggcta tactaagtat 180  
 gctgactccg ttaaaggctg cttcactatc tctagagaca actctaagaa tactctctac 240  
 ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac actgcagtct actattgtgc gagagatcta 300  
 ggtacggca gtagctgta ctactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcacctgc 360  
  
 tcaagcgggtg gcggcgggtc ggggggtggc ggaagtggag gtggaggag tcagagcgt 420  
 ttgactcagc ctgcctccgt gtctgggtct cctggacagt cgatcacat ctctgcagt 480  
 ggaaccgaca gtgacttgg tggttataac catgtctct ggtaccaaca acaccaggc 540  
 aaggccccc aactcataat ttatgatgc gatcatcggc cctcagggat ctctaaccgt 600  
 ttctctggct ccaagtctgg caacacggcc tcctgacca tctctgggct ccaggctgag 660  
 gacgagctg attattactg cagctcatat agaagcggta gcacttatgt cttcggaact 720  
 gggaccaagg tcaccgtcct a 741

<210> 86

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A2 scFv

<400> 86

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asp His

180 185 190

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

<210> 87

<211> 603

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PLD ECD

<400> 87

ttattcacag tgacagtccc taaggaactg tacataatag agcatggcag caatgtgacc 60  
 ctggaatgca actttgacac tggaaagtcac gtgaaccttg gagcaataac agccagtttg 120  
 caaaaggtgg aaaatgatac atccccacac cgtgaaagag ccactttgct ggaggagcag 180  
 ctgcccttag ggaaggcctc gttccacata cctcaagtcc aagtgagga cgaaggacag 240  
 taccaatgca taatcatcta tggggtcgcc tgggactaca agtacctgac tetgaaagtc 300  
 aaagtttctt acaggaaaat aaacactcac atcctaaagg ttccagaaac agatgaggtta 360  
  
 gagctcacct gccaggctac aggttatcct ctggcagaag taccctggcc aaacgtcagc 420  
 gttcctgcca acaccagcca ctccaggacc cctgaaggcc tctaccaggt caccagtgtt 480  
 ctgcgcctaa agccaccccc tggcagaaac ttcagctgtg tgttctggaa tactcacgtg 540  
 agggaactta ctttggccag cattgacctt caaagtcaga tggaaaccag gaccatcca 600  
 acc 603

<210> 88

<211> 201

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PLD ECD

<400> 88



Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly

1 5 10 15

Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln

65 70 75 80

Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr Lys Tyr Leu

85 90 95

Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys Val Phe Trp

165 170 175

Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser

180 185 190

Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr

195 200

<210> 89

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> monoIL10

<400> 89

agcccaggcc agggcaccca gtctgagaac agctgcaccc acttcccagg caacctgctt 60  
 aacatgcttc gagatctccg agatgccttc agcagagtga agactttctt tcaaataag 120  
 gatcagctgg acaacttggt gttaaaggag tccttgctgg aggactttaa gggttacctg 180  
 gggttgccaag ccttgcttga gatgatccag ttttacctgg aggaggtgat gccccaagct 240  
 gagaaccaag acccagacat caaggcgcat gtgaactccc tgggggagaa cctgaagacc 300  
 ctgagctga ggctacggcg ctgtcatcga tttcttcctt gtgaaaacgg tggatgatcc 360

ggcggtaaga gcaaggcctt ggagcaggta aagaatgcct ttaataagct ccaagagaaa 420  
 ggcatctaca aagccatgag tgagtttgac atcttcatca actacataga agcctacatt 480  
 acaatgaaga tacgaaac 498

<210> 90

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> monoIL10

<400> 90

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu  
 115 120 125

Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys  
 130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Ile

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 91

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH of 3D1

<400> 91

caggtccagc tgcagcagtc tgggcctgag ctggtgaggc ctggggaatc agtgaagatt 60  
 tcctgcaagg gttccggcta cacattcaact gattatgcta tacagtgggt gaagcagagt 120  
 catgcaaaga gtctagagtg gattggagtt attaatatatt actatgataa tacaactac 180  
 aaccagaagt ttaagggcaa ggccacaatg actgtagaca aatcctccag cacagcctat 240  
 atggaacttg ccagattgac atctgaggat tctgcatct attactgtgc aagagcggcc 300

tggtatatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctca 348

<210> 92

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH of 3D1

<400> 92

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Gln Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL of 3D1

<400> 96

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 97

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 3D1 scFv

<400> 97

caggtccagc tgcagcagtc tgggcctgag ctggtgaggc ctggggaatc agtgaagatt 60

tctgcaagg gttccggcta cacattcaact gattatgcta tacagtgggt gaagcagagt 120

catgcaaaga gtctagagtg gattggagtt attaatatatt actatgataa taaaactac 180

aaccagaagt ttaagggcaa ggccacaatg actgtagaca aatcctccag cacagcctat 240

atggaacttg ccagattgac atctgaggat tctgcatct attactgtgc aagagcggcc 300

tggtatatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctcagg ggtggaggc 360

tctgggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctga cattgtgctg 420  
 tcacagtctc catcctcctt ggctgtgtca gcaggagaga aggtcactat gagctgcaaa 480  
 tccagtcaga gtctgtctaa cagtagaacc cgagagaact acttggtctg gtaccagcag 540  
 aaaccagggc agtctcctaa actgtctgac tactgggcat ccactagga atctggggtc 600  
 cctgatcgct tcacaggcag tggatctggg acagatttca ctctcacat cagcagtgtg 660  
 caggctgaag acctggcagt ttattactgc acgcaatctt ataatcttta cacgttcgga 720  
 ggggggacca agctggaat aaaa 744

<210> 98

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 3D1 scFv

<400> 98

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

Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys  
 145                      150                      155                      160  
 Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Glu Asn Tyr Leu Ala  
                                  165                      170                      175  
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp  
                                  180                      185                      190  
 Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly  
                                  195                      200                      205  
 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp  
                                  210                      215                      220  
 Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly  
 225                      230                      235                      240  
 Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
                                  245

<210> 99

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MET021 scFv

<400> 99

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

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

<210> 100

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH of MET021 scFv

<400> 100

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



Asp Met Leu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Leu Thr Glu 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 Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Ala Pro Arg Ser Leu Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ser  
 115 120

<210> 101

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL of MET021 scFv

<400> 101

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

100 105

<210> 102

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> G19-4 scFv

<400> 102

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

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

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



115

120

<210> 104

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL of G19-4

<400> 104

Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser

1 5 10 15

Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg

20 25 30

Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu

85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser

100 105 110

<210> 105

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HD37 scFv

<400> 105

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH of 2E12 scFv

<400> 106

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

<210> 107

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL of 2E12 scFv

<400> 107

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

35 40 45  
 Lys Leu Leu Ile Ser Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His  
 65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg  
 85 90 95

Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 108

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker of 2E12 scFv

<400> 108

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser  
 20

<210> 109

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> full length 2E12 scFv

<400> 109

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35                                  40                                  45  
 Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys  
 50                                  55                                  60  
 Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu  
 65                                  70                                  75                                  80  
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala  
  
 85                                  90                                  95  
 Arg Asp Gly Tyr Ser Asn Phe His Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly  
 100                                  105                                  110  
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115                                  120                                  125  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val  
 130                                  135                                  140  
 Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala  
  
 145                                  150                                  155                                  160  
 Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Val Thr Ser  
 165                                  170                                  175  
 Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu  
 180                                  185                                  190  
 Ile Ser Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
 195                                  200                                  205  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Val Glu  
  
 210                                  215                                  220  
 Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro  
 225                                  230                                  235                                  240  
 Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 245                                  250  
  
 <210> 110  
 <211> 22  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>



<223> Signal peptide of 2E12 scFv

<400> 110

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser  
 1                    5                    10                    15

Val Ile Met Ser Arg Gly  
 20

<210> 111

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Signal peptide in various single chain fusion  
 proteins (X01xx)

<400> 111

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1                    5                    10                    15

Asp Thr Thr Gly  
 20

<210> 112

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

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> 113  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 113  
 Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp  
                                  20                    25                    30  
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro  
                                  35                    40                    45  
 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn  
                                  50                    55                    60  
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys  
 65                    70                    75                    80  
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val  
                                  85                    90                    95  
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
                                  100                    105  
 <210> 114  
 <211> 98  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 114  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
                                  20                    25                    30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val

<210> 115

<211> 110

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 116

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

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

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

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

<210> 117

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH of HD37

<400> 117

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



<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> M0042 scFv (VL-VH)

<400> 120

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

1 5 10 15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30  
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val

35 40 45  
Tyr Ser Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80  
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe

85 90 95  
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110  
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125  
Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser

130 135 140  
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Tyr

145 150 155 160  
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175  
Tyr Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

195                      200                      205  
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 210                      215                      220  
 Arg Asp Gly Trp Val Gly Ser Glu Asn Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp  
 225                      230                      235                      240  
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Ser Ser Ser  
 245

<210> 121

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH of M0042

<400> 121

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr  
 20                      25                      30  
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35                      40                      45  
 Ser Tyr Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Ala 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 Val Tyr Tyr Cys  
 85                      90                      95  
 Ala Arg Asp Gly Trp Val Gly Ser Glu Asn Tyr Ser Gly Met Asp Val  
 100                      105                      110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Ser Ser Ser  
 115                      120

<210> 122

<211> 107

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL of M0042

<400> 122

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp  
                   20                    25                    30

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

Tyr Ser Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro  
 65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe  
                   85                    90                    95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
                   100                    105

<210> 123

<400> 123

000

<210> 124

<400> 124

000

<210> 125

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NKG2D Linker

<400> 125

Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr



1                    5                    10                    15

Ser Pro Asn Ser

                  20

<210> 126

<400> 126

000

<210> 127

<400> 127

000

<210> 128

<400> 128

000

<210> 129

<400> 129

000

<210> 130

<400> 130

000

<210> 131

<400> 131

000

<210> 132

<400> 132

000

<210> 133

<400> 133

000

<210> 134

<400> 134

000

<210

> 135

<400> 135

000

<210> 136

<400> 136

000

<210> 137

<400> 137

000

<210> 138

<400> 138

000

<210> 139

<400> 139

000

<210> 140

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human C1 sequence used in constructing

Interceptors

<400> 140

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Ser Ser

100 105

<210> 141

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck sequence used in constructing  
Interceptors

<400> 141

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

<210> 142

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with N29A substitution

<400> 142

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 65 70 75 80

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 100 105

<210> 143

<211> 105

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with N30A substitution

<400> 143

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 65 70 75 80

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 100 105

<210> 144

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with Q52A substitution

<400> 144

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35                    40                    45

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

50                    55                    60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

100                    105

<210> 145

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with V55A substitution

<400> 145

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45  
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60  
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80  
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95  
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

100 105  
 <210> 146

<211> 105  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220>

<223> Altered human Ck with T56A substitution  
 <400> 146

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Ala Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 65 70 75 80

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 100 105

<210> 147  
 <211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with S68A substitution

<400> 147

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35                    40                    45

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

50                    55                    60

Tyr Ser Leu Ala Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

100                    105

<210> 148

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with T70A substitution

<400> 148

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35                    40                    45

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 100 105

<210> 149

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with V55A N29A substitution

<400> 149

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 100 105

<210> 150

<211> 105

<212> PRT



<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with V55A N30A substitution

<400> 150

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

<210> 151

<211> 105

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with V55A Q52A substitution

<400> 151

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



<223> Altered human Ck with V55A T70A substitution

<400> 153

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

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

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

<210> 154

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with V55A N29A N30A substitution

<400> 154

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

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



<400> 156

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
                   100                    105

<210> 157

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with V55A Q52A S68A substitution

<400> 157

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 100 105

<210> 158

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with N29R V55A T70A substitution

<400> 158

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 100 105

<210> 159

<211> 105

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with N29AK V55A T70A substitution

<400> 159

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

<210> 160

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with N29W V55A T70A substitution

<400> 160

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

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

	85	90	95
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu			
	100	105	
<210> 161			
<211> 105			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Altered human Ck with N29Y V55A T70A substitution			
<400> 161			
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln			
1	5	10	15
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Tyr Asn Phe Tyr			
	20	25	30
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser			
	35	40	45
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr			
	50	55	60
Tyr Ser Leu Ser Ser Ala Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys			
65	70	75	80
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro			
	85	90	95
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu			
	100	105	
<210> 162			
<211> 105			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Altered human Ck with S68K V55A substitution			
<400> 162			
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln			



1                    5                    10                    15

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

                         20                    25                    30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

                         35                    40                    45

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

                         50                    55                    60

Tyr Ser Leu Lys Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65                    70                    75                    80

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

                         85                    90                    95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

                         100                    105

<210> 163

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with S68E V55A substitution

<400> 163

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

1                    5                    10                    15

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

                         20                    25                    30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

                         35                    40                    45

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

                         50                    55                    60

Tyr Ser Leu Glu Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65                    70                    75                    80

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

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

100 105

<210> 164

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with S68Q V55A substitution

<400> 164

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

100 105

<210> 165

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with T70E V55A substitution

<400> 165

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

1 5 10 15

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

<210> 166

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with Q52L N29A N30A substitution

<400> 166

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

100 105

<210> 167

<211> 105

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with N30R V55A T70A substitution

<400> 167

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 35 40 45

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

50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Ala Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 65 70 75 80

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

100 105

<210> 168

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with N30K V55A T70A substitution

<400> 168

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 1 5 10 15

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

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

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

<210> 169

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with N30W V55A T70A substitution

<400> 169

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

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

<210> 170

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with N30E V55A T70A substitution

<400> 170

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

1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Glu Phe Tyr

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Ala Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

100 105

<210> 171

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with N30G V55A T70A substitution

<400> 171

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

85 90 95  
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 100 105

<210> 172

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with V55R N29A N30A substitution

<400> 172

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 100 105

<210> 173

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with V55W N29A N30A substitution

<400> 173

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Trp Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

100 105

<210> 174

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with V55E N29A N30A substitution

<400> 174

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser



35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Glu Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 65 70 75 80

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 100 105

<210> 175

<211> 105

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with N29W N30Y V55A T70E (WYAE)

substitution

<400> 175

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 65 70 75 80

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 100 105

<210> 176

<211> 105

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with N29Y N30Y V55A T70E (YYAE)  
substitution

<400> 176

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

<210> 177

<211> 105

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with N30E V55A T70E (EAE)  
substitution

<400> 177

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

20 25 30  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 65 70 75 80

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 100 105

<210> 178

<211> 105

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human Ck with N30Y V55A T70E (YAE)  
 substitution

<400> 178

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 65 70 75 80

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

100 105

<210> 179  
 <400> 179  
 000  
 <210> 180

<400> 180  
 000  
 <210> 181  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Portion of human IgG1 hinge  
 <400> 181  
 Cys Pro Pro Cys  
 1  
 <210> 182  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> VL of P2C2 scFv  
 <400> 182  
 Asp Ile Val Met Ile Gln Asp Glu Leu Ser Asn Pro Val Ser Ser Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asp Lys  
 20 25 30  
 Glu Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45  
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Met Ser Met Arg Glu Ser Gly Val Ser  
 50 55 60  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile  
 65 70 75 80

Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu  
 85 90 95

Val Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 183

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker of P2C2 scFv

<400> 183

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10 15

<210> 184

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH of P2C2 scFv

<400> 184

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Thr Trp Ser Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
                   100                  105                  110  
 <210> 185  
 <211> 239  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> full length of P2C2 scFv  
 <400> 185  
 Asp Ile Val Met Ile Gln Asp Glu Leu Ser Asn Pro Val Ser Ser Gly  
  
   1                  5                  10                  15  
 Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asp Lys  
                   20                  25                  30  
 Glu Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser  
                   35                  40                  45  
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Met Ser Met Arg Glu Ser Gly Val Ser  
                   50                  55                  60  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile  
  
   65                  70                  75                  80  
 Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu  
                   85                  90                  95  
 Val Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
                   100                  105                  110  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln  
                   115                  120                  125  
 Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr  
  
   130                  135                  140  
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Ser  
   145                  150                  155                  160  
 Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly  
                   165                  170                  175  
 Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Arg

180 185 190  
 Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu

195 200 205  
 Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr

210 215 220  
 Trp Ser Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

225 230 235

<210> 186

<211> 102

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 186

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

1 5 10 15

Gln Pro Asp Gly Asn Val Val Ile Ala Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe

20 25 30

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

35 40 45

Thr Ala Arg Asn Phe Pro Pro Ser Gln Asp Ala Ser Gly Asp Leu Tyr

50 55 60

Thr Thr Ser Ser Gln Leu Thr Leu Pro Ala Thr Gln Cys Leu Ala Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Thr Val Pro Cys Pro

100

<210> 187

<211> 102

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

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

1                    5                    10                    15  
 Pro Gln Asp Gly Asn Val Val Val Ala Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe  
                          20                    25                    30

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

Thr Ala Arg Asn Phe Pro Pro Ser Gln Asp Ala Ser Gly Asp Leu Tyr  
                          50                    55                    60

Thr Thr Ser Ser Gln Leu Thr Leu Pro Ala Thr Gln Cys Pro Asp Gly  
 65                    70                    75                    80

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

Val Thr Val Pro Cys Pro  
                          100

<210> 188

<211> 101

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

Ala Pro Thr Lys Ala Pro Asp Val Phe Pro Ile Ile Ser Gly Cys Arg  
                          1                    5                    10                    15

His Pro Lys Asp Asn Ser Pro Val Val Leu Ala Cys Leu Ile Thr Gly  
                          20                    25                    30

Tyr His Pro Thr Ser Val Thr Val Thr Trp Tyr Met Gly Thr Gln Ser  
                          35                    40                    45

Gln Pro Gln Arg Thr Phe Pro Glu Ile Gln Arg Arg Asp Ser Tyr Tyr  
                          50                    55                    60

Met Thr Ser Ser Gln Leu Ser Thr Pro Leu Gln Gln Trp Arg Gln Gly  
 65                    70                    75                    80

Glu Tyr Lys Cys Val Val Gln His Thr Ala Ser Lys Ser Lys Lys Glu  
                          85                    90                    95

Ile Phe Arg Trp Pro  
                          100



<210> 189  
 <211> 103  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 189

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

<210> 190  
 <211> 98  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 190

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



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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Arg Val

<210> 193

<400> 193

000

<210> 194

<211> 104

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

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

Phe Leu Pro Asp Ser Ile Thr Leu Ser Trp Lys Tyr Lys Asn Asn Ser  
 35 40 45

Asp Ile Ser Ser Thr Arg Gly Phe Pro Ser Val Leu Arg Gly Gly Lys  
 50 55 60

Tyr Ala Ala Thr Ser Gln Val Leu Leu Pro Ser Lys Asp Val Met Gln  
 65 70 75 80

Gly Thr Asp Glu His Val Val Cys Lys Val Gln His Pro Asn Gly Asn  
 85 90 95

Lys Glu Lys Asn Val Pro Leu Pro

100

<210> 195

<211> 101

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

Cys Cys His Pro Arg Leu Ser Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ala Val Gln Gly Pro Pro Glu Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Phe Thr Cys Thr Ala Ala Tyr Pro Glu Ser Lys Thr Pro Leu Thr Ala

85                    90                    95

Thr Leu Ser Lys Ser

100

<210

> 196

<211> 101

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 196

Cys Cys His Pro Arg Leu Ser Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ala Val Gln Gly Pro Pro Glu Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val

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

<210> 197

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 197

Glu Cys Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro

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

65 70 75 80  
 Leu Trp Asn Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser  
 85 90 95  
 Leu Pro Pro Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro  
 100 105

<210> 198

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

Val Cys Ser Arg Asp Phe Thr Pro Pro Thr Val Lys Ile Leu Gln Ser  
 1 5 10 15

Ser Cys Asp Gly Gly Gly His Phe Pro Pro Thr Ile Gln Leu Leu Cys  
 20 25 30  
 Leu Val Ser Gly Tyr Thr Pro Gly Thr Ile Asn Ile Thr Trp Leu Glu  
 35 40 45  
 Asp Gly Gln Val Met Asp Val Asp Leu Ser Thr Ala Ser Thr Thr Gln  
 50 55 60  
 Glu Gly Glu Leu Ala Ser Thr Gln Ser Glu Leu Thr Leu Ser Gln Lys  
 65 70 75 80  
 His Trp Leu Ser Asp Arg Thr Tyr Thr Cys Gln Val Thr Tyr Gln Gly  
 85 90 95  
 His Thr Phe Glu Asp Ser Thr Lys Lys Cys Ala  
 100 105  
 <210> 199  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 199  
 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 1 5 10 15  
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 20 25 30  
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val  
 35 40 45  
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 50 55 60  
 Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln  
 65 70 75 80  
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly  
 85 90 95  
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
 100 105

<210> 200

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 200

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 201

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 201

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

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

50 55 60





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

1 5 10 15

Asp Gly Phe Phe Gly Asn Pro Arg Lys Ser Lys Leu Ile Cys Gln Ala

20 25 30

Thr Gly Phe Ser Pro Arg Gln Ile Gln Val Ser Trp Leu Arg Glu Gly

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Glu Ser Asp Trp Leu Gly Gln Ser Met Phe Thr Cys Arg Val Asp

85 90 95

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

100 105 110

<210> 204

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 204

Gly Asn Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu

1 5 10 15

Glu Leu Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly

20 25 30

Phe Ser Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala

65 70 75 80

Glu Asp Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu

85 90 95

Ala Leu Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly  
 100 105 110  
 Lys Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly  
 115 120 125  
 Thr Cys Tyr  
 130  
 <210> 205  
 <211> 131  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 205  
 Gly Asn Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu  
 1 5 10 15  
 Glu Leu Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly  
 20 25 30  
 Phe Ser Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu  
 35 40 45  
 Leu Pro Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser  
 50 55 60  
 Gln Gly Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly  
 100 105 110  
 Lys Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly  
 115 120 125  
 Thr Cys Tyr  
 130  
 <210> 206  
 <211> 117  
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 206

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

<210> 207

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 207

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

65                    70                    75                    80  
 Trp Ile Glu Gly Glu Thr Tyr Gln Cys Arg Val Thr His Pro His Leu

                          85                    90                    95  
 Pro Arg Ala Leu Met Arg Ser Thr Thr Lys Thr Ser  
                           100                    105

<210> 208

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 208

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

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
                           20                    25                    30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
                           35                    40                    45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
                           50                    55                    60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 65                    70                    75                    80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
                           85                    90                    95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                           100                    105

<210> 209

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 209

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

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

20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu  
 35 40 45

Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 65 70 75 80

Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe  
 85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 100 105

<210> 210

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 210

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

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly  
 65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 100 105

<210> 211

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 211

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu

1 5

<210> 212

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

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

1 5 10 15

Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr Lys Leu Thr Cys Leu Val Thr Asp

20 25 30

Leu Thr Thr Tyr Asp Ser Val Thr Ile Ser Trp Thr Arg Gln Asn Gly

35 40 45

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

50 55 60

Thr Phe Ser Ala Val Gly Glu Ala Ser Ile Cys Glu Asp Asp Trp Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg Pro Lys

100 105

<210> 213

<211> 110

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

Gly Pro Arg Ala Ala Pro Glu Val Tyr Ala Phe Ala Thr Pro Glu Trp

1 5 10 15

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

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

<210> 214

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 214

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

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

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

Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly





<400> 218

000

<210> 219

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 219

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 220

<211> 62

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 220

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

50 55 60

<210> 221

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 221

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro

1 5 10

<210> 222

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 222

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

Asn Thr

<210> 223

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 223

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

<210> 224

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 224

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

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

65                    70                    75                    80  
 Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val  
                          85                    90                    95  
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
                          100                    105

<210> 225

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 225

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

<210> 226

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 226

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

<210> 227

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 227

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr  
 1                    5                    10

<210> 228

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 228

Cys Pro Pro Cys Pro  
 1                    5

<210> 229

<400> 229

000

<210> 230

<400> 230

000

<210> 231

<400> 231

000

<210> 232

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human IgG1 hinge (CSC-P)

<400> 232

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

1 5 10 15

<210> 233

<400> 233

000

<210> 234

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Altered human IgG1 hinge (CCS-P)

<400> 234

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

1 5 10 15

<210> 235

<400> 235

000

<210> 236

<400> 236  
000  
<210> 237  
<400> 237  
000  
<210> 238  
<400> 238  
000  
<210> 239  
<400> 239  
000  
<210  
> 240  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220>  
<223> Altered human IgG1 hinge (CCS-S)  
<400> 240  
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser  
1 5 10 15  
<210> 241  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220>  
<223> Stalk region of CD69  
<400> 241  
Gln Tyr Asn Cys Pro Gly Gln Tyr Thr Phe Ser Met  
1 5 10  
<210> 242  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Stalk region of CD72

<400> 242

Pro Phe Phe Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys

1                    5                    10

<210> 243

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Stalk region of CD94

<400> 243

Glu Pro Ala Phe Thr Pro Gly Pro Asn Ile Glu Leu Gln Lys Asp Ser

1                    5                    10                    15

Asp Cys

<210> 244

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Stalk region of NKG2A

<400> 244

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys Ala Arg

1                    5                    10                    15

His Cys

<210> 245

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 245

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr

1                    5                    10

<210> 246

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 246

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro

1                    5                    10

<210> 247

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 247

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

1                    5

<210> 248

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 248

Cys Pro Arg Cys Pro

1                    5

<210> 249

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 249

Cys Pro Ser Cys Pro

1                    5

<210> 250

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 250

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys



1                    5                    10                    15

Pro

<210> 251

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 251

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

1                    5                    10                    15

<210> 252

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 252

Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys Glu Lys Glu Glu Gln

1                    5                    10                    15

Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro

20

<210> 253

<211> 107

<212> PRT

<

213> Homo sapiens

<400> 253

Val Cys Ser Arg Asp Phe Thr Pro Pro Thr Val Lys Ile Leu Gln Ser

1                    5                    10                    15

Ser Ser Asp Gly Gly Gly His Phe Pro Pro Thr Ile Gln Leu Leu Cys

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60



1                    5                    10                    15

Ser Ser Asp Gly Gly Gly His Phe Pro Pro Thr Ile Gln Leu Leu Cys

                         20                    25                    30

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

                         35                    40                    45

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

                         50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

His Trp Leu Ser Asp Arg Thr Tyr Thr Cys Gln Val Thr Tyr Gln Gly

                         85                    90                    95

His Thr Phe Glu Asp Ser Thr Lys Lys Ser Ala

                         100                    105

<210> 256

<211> 268

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 5D5 scFv (VLVH)

<220>

<221> SIGNAL

<222> (10)...(20)

<400> 256

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

-20                    -15                    -10                    -5

Asp Thr Thr Gly Asp Phe Met Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr

                         1                    5                    10

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

                         15                    20                    25

Leu Leu Tyr Thr Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

                         30                    35                    40

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



peptide

<400> 257

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Val Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu

100 105 110

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

Ser Val Lys Met Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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



<400> 259

Asp Phe Met Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Val Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr  
 20 25 30

Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65 70 75 80

Ile Thr Ser Val Lys Ala Asp Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln  
 85 90 95

Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
 100 105 110

Lys

<210> 260

<211> 792

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4C04 anti-Ron scFv with signal peptide and  
 junction amino acids SSS at carboxy-terminus

<400> 260

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 gacattcaga tgaccagtc tctgectcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 120  
 atcacatgcc tggcaagtca gaccattggt acatggttag catggtatca gcagaaacca 180  
 gggaaatctc ctcagctcct gatttatgct gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca 240  
 aggttcagtg ctagtggatc tggcacaaaa ttttctttca agatcgacag cctacagtct 300

gaagattttg taagttatta ctgtcaacaa ctttacaata ctccgtggac gttcgggtgga 360  
 ggcaccaagc tggaaatcaa aggtggcggg ggctctggcg gaggtggatc cggtggcggc 420

ggctctcaga tccagctgca gcagctctgga cctgagctgg tgaagcctgg gacttcagtg 480  
 aagatatacct gcaaggcttc tgactacaca ctactgact tctatatgaa ctgggtgagg 540  
 cagaagcctg gacagggact tgagtggatt gggaggattt atcctggaac cgataaaact 600  
 agatacaatg agaaattcag ggacaaggcc atactgaccg tggacacgtc ctccagcaca 660  
 gcctacatgc agctcagcag cctgacatca gaggacactg ctgtctatgt ctgtgcaaga 720  
 tccgcctact atggtaacta cgttgctatg gactactggg gtcaaggaac ctcagtcacc 780

gtctcctcga gc 792

<210> 261

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4C04 anti-Ron scFv with signal peptide and  
 junction amino acids SSS at carboxy-terminus

<400> 261

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

1 5 10 15

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Asp Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Gln Gln

115 120 125

Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Ser Cys



130                      135                      140  
 Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Asp Phe Tyr Met Asn Trp Val Arg  
 145                      150                      155                      160  
  
 Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly  
                                  165                      170                      175  
 Thr Asp Lys Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe Arg Asp Lys Ala Ile Leu  
                                  180                      185                      190  
 Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu  
                                  195                      200                      205  
 Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr  
                                  210                      215                      220  
  
 Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr  
 225                      230                      235                      240  
 Val Ser Ser Ser

<210> 262

<211> 2115

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4C04 anti-Ron single chain polypeptide (4C04

scFv-CH1-CH2-CH3-Ck with signal peptide)

<400> 262

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 gacattcaga tgaccagtc tctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 120  
 atcacatgcc tggcaagtca gaccattggt acatggtag catggtatca gcagaaacca 180  
  
 gggaaatctc ctcagctcct gatttatgct gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca 240  
 aggttcagtg ctagtggatc tggcacaaaa ttttctttca agatcgacag cctacagtct 300  
 gaagattttg taagttatta ctgtcaacaa ctttacaata ctccgtggac gttcgggtgga 360  
 ggccaacaagc tggaaatcaa aggtggcggg ggctctggcg gaggtggatc cgggtggcggc 420  
 ggctctcaga tccagctgca gcagctctgga cctgagctgg tgaagcctgg gacttcagtg 480  
 aagatatacct gcaaggcttc tgactacaca ctactgact tctatatgaa ctgggtgagg 540

cagaagcctg gacagggact tgagtggatt gggaggatth atcctggaac cgataaaact 600  
 agatacaatg agaaattcag ggacaaggcc atactgaccg tggacacgtc ctccagcaca 660  
  
 gcctacatgc agctcagcag cctgacatca gaggacactg ctgtctatth ctgtgcaaga 720  
 tccgcctact atggtaacta cgttgctatg gactactggg gtcaaggaac ctcagtcacc 780  
 gtctcctcga gcgcctccac caagggccca tegtcttcc ccctggcacc ctctccaag 840  
 agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctgttca aggactactt ccccagccg 900  
 gtgacgggtg cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 960  
 ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtgttga ccgtgccctc cagcagcttg 1020  
 ggcacccaga cctacatctg caactggaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 1080  
 aaagtctgta cggagcccaa atcttctgac aaaactcaca catgcccacc gtgccatcc 1140  
  
 ggagcacctg aactcctggg tggaccgtca gtcttctct tccccaaa acccaaggac 1200  
 accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acatgcgtgg tggaggacgt gagccacgaa 1260  
 gacctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1320  
 aagccgctgg aggagcagta caacagcagc taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 1380  
 caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa agccctcca 1440  
 gccccatcg agaaaacat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1500  
 accctgcccc catcccggga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1560  
 aaaggcttct atccaagcga catgcccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccgagaa 1620  
  
 aactacaaga ccacgctcc cgtgtggac tccgacggct ccttctctct ctacagcaag 1680  
 ctacacgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1740  
 gaggtcttgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatctaga 1800  
 actgtggctg caccatctgt ctctatctt cgcctatctg atgagcagtt gaaatctgga 1860  
 actgcctctg ttgtgtgctt gctgaataac ttctatcca gagaggccaa agtacagtgg 1920  
 aaggtggata acgcccctca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 1980  
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgtga gcaaagcaga ctacgagaaa 2040  
 cacaagtct acgctgcca agtcacccat cagggcctga gctcggcct cacaagagc 2100  
  
 ttcaacaggg gagag 2115  
 <210> 263  
 <400> 263  
 000  
 <210> 264

<400> 264

000

<210> 265

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 11H09 anti-RON scFv mature protein without the  
 signal peptide but with junction amino acids SSS  
 at carboxy-terminus

<400> 265

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln

115 120 125

Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys

130 135 140

Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Ile His Trp Val Lys

145 150 155 160

Glu Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Thr



<400> 274

000

<210> 275

<400> 275

000

<210> 276

<400> 276

000

<210> 277

<400> 277

000

<210> 278

<400> 278

000

<210> 279

<400> 279

000

<210> 280

<400> 280

000

<210> 281

<400> 281

000

<210> 282

<400> 282

000

<210> 283

<400> 283

000

<210> 284

<400> 284

000

<210> 285

<400> 285

000  
<210> 286  
<400> 286  
000  
<210> 287  
<400> 287  
000  
  
<210> 288  
<400> 288  
000  
<210> 289  
<400> 289  
000  
<210> 290  
<400> 290  
000  
<210> 291  
<400> 291  
000  
<210> 292  
<400> 292  
000  
<210> 293  
<400> 293  
000  
<210> 294  
<400> 294  
000  
<210> 295  
<400> 295  
000  
<210> 296  
<211> 11  
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-c-Met Light Chain Complementarity Determining  
Region

<400> 296

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Asn Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 297

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-c-Met Light Chain Complementarity Determining  
Region

<400> 297

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1                    5

<210> 298

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-c-Met Light Chain Complementarity Determining  
Region

<400> 298

Gln Gln Ser Tyr Val Thr Pro Leu Thr

1                    5

<210> 299

<400

> 299

000

<210> 300

<400> 300

000

<210> 301

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> OKT3 VH amino acid sequence

<400> 301

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 302

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> OKT3 VL amino acid sequence

<400> 302

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

1 5 10 15

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





100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 304

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> BC3 VL amino acid sequence

<400> 304

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 305

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> G1 N297A CH2-CH3 (N297ST - A297ST)

<400> 305

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

1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                          20                    25                    30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                          35                    40                    45  
  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                          50                    55                    60  
 Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                          85                    90                    95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                          100                    105                    110  
  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                          115                    120                    125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                          130                    135                    140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145                    150                    155                    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                          165                    170                    175  
  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
                          180                    185                    190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                          195                    200                    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                          210                    215  
 <210> 306  
 <211> 216  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>

<223> IgG1 AA N297A CH2CH3 (Ala substitutions at 234,  
235, 237 and 297; 236 deleted)

<400

> 306

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

<210> 307

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> G2 AA N297A CH2CH3 (Ala substitution at 234, 236  
and 297)

<400> 307

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asp Gly Met Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

50 55 60

Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln

65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

85 90 95

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

100 105 110

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

115 120 125

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

165 170 175

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

180 185 190

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 195 200 205

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 308  
 <211> 216  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> G4 AA N297A CH2CH3 (Ala substitutions at 234, 235,  
 237 and 297; 236 deleted)

<400> 308

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

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 20 25 30

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val  
 35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 50 55 60

Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly  
 85 90 95

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

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr  
 115 120 125

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 130 135 140

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 145 150 155 160

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 165 170 175

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe  
 180 185 190

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 195 200 205

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 309

<211> 153

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DeltaCH2 (g1CH3 only)

<400> 309

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

1 5 10 15  
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 50 55 60

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

65 70 75 80  
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Gly Leu Asn Asp  
 100 105 110

Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Asp Tyr Lys Asp Asp  
 115 120 125

Asp Asp Lys Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Asp Tyr Lys Asp Asp

130 135 140

Asp Asp Lys His His His His His His

145 150

<210> 310

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> BC3-VH-VL amino acid sequence (includes g4s linker)

<400> 310

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Ile Gly Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Lys Val Tyr Tyr Asp Tyr Asp Val Tyr Ser Met Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Gln Ile Ile Leu

130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr



145                      150                      155                      160  
 Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln  
    165                      170                      175  
 Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys  
    180                      185                      190  
 Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
    195                      200                      205  
 Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr  
    210                      215                      220  
  
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly  
 225                      230                      235                      240  
 Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
    245  
 <210> 311  
 <211> 242  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> OKT3-VH-VL amino acid sequence (includes g4s  
    linker)  
 <400> 311  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala  
   1                      5                      10                      15  
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr  
    20                      25                      30  
 Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
    35                      40                      45  
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe  
    50                      55                      60  
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65                      70                      75                      80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser

145 150 155 160

Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

210 215 220

Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu

225 230 235 240

Ile Asn

<210> 312

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> H57 VH-Linker-VL (without leader)

<400> 312

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

1 5 10 15

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

<210> 313

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> H57 Null2 SMIP - VH amino acid

<400> 313

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Gly Arg Ile Lys Asn Lys Pro Asn Asn Tyr Ala Thr Glu Tyr Ala Asp

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Arg Leu Arg Val Asp Asp Thr Ala Ile Tyr

85                    90                    95

Tyr Cys Thr Arg Ala Gly Arg Phe Asp His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100                    105                    110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115                    120

<210> 314

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mouse IGHG2c mutated CH2 (alanine substitutions at  
positions L234, L235, G237, E318, K320 and K322)

<400> 314

Ala Pro Asp Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe  
 35 40 45  
 Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu  
 50 55 60  
 Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Ala Phe Ala Cys Ala Val Asn Asn Arg  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Pro Arg  
 100 105 110  
 <210> 315  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> H57 Nul12 SMIP - VL amino acid sequence  
 <400> 315  
 Tyr Glu Leu Ile Gln Pro Ser Ser Ala Ser Val Thr Val Gly Glu Thr  
 1 5 10 15  
 Val Lys Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Pro Lys Asn Phe Ala Tyr  
 20 25 30  
 Trp Phe Gln Gln Lys Ser Asp Lys Asn Ile Leu Leu Leu Ile Tyr Met  
 35 40 45  
 Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Thr  
 50 55 60  
 Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp  
 65 70 75 80  
 Glu Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Ser Ser Tyr Gly Asp Asn Asn Asp Leu  
 85 90 95  
 Val Phe Gly Ser Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 316

<400> 316

000

<210> 317

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 2C11 Nu112 SMIP - VH amino acid

<400> 317

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

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

115

<210> 318

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 2C11 Null2 SMIP - VL amino acid

<400> 318

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

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

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

<210> 319

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 2C11 VH-Linker-VL (without leader)

<400> 319

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





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

85 90 95  
 Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Pro Arg  
 100 105 110

<210> 321

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HM1 (IgM CH3:IgG1 CH3) without C-terminal tail

<400> 321

Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val Phe Ala Ile Pro Pro Ser Phe Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr Lys Leu Thr Cys Leu Val Thr Asp

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

85 90 95  
 Pro Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg Pro Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 100 105 110

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
 115 120 125  
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
 130 135 140  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 145 150 155 160  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
 165 170 175  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
 180 185 190  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
 195 200 205  
 Leu Ser Pro Gly Lys  
 210  
 <210  
 > 322  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> IgG4 AA CH2  
 <400> 322  
 Ala Pro Glu Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 1 5 10 15  
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 20 25 30  
 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val  
 35 40 45  
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 50 55 60  
 Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 65 70 75 80  
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly



Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 324

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG1 N297A CH2

<400> 324

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

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

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
 100 105 110

<210> 325

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG1 AA CH2

<400> 325

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

                  50                    55                    60

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

65                    70                    75                    80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

                  85                    90                    95

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

                  100                    105

<210> 326

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG2 AA CH2

<400> 326

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Asp Gly Met Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

                  50                    55                    60

Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln





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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg  
 100 105

<210> 329

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HuCris7 VL.1

<220>

<221> ACT\_SITE

<222> (24)...(33)

<223> complementarity-determining region

<220>

<221> ACT\_SITE

<222> (49)...(55)

<223> complementarity-determining region

<220>

<221> ACT\_SITE

<222> (88)...(96)

<223> complementarity-determining region

<400> 329

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



35 40 45  
 Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
  
 65 70 75 80  
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr  
 85 90 95  
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg  
 100 105

<210> 330

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HuCris7 VL.2

<400> 330

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met  
 20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr  
 35 40 45

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
 65 70 75 80

Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr  
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg  
 100 105

<210> 331

<211> 121

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> HuCris7 VH.1  
 <220>  
 <221> ACT\_SITE  
 <222> (31)...(35)  
 <223> complementarity-determining region  
 <220>  
 <221> ACT\_SITE  
 <222> (50)...(66)  
 <223> complementarity-determining region  
 <  
 220>  
 <221> ACT\_SITE  
 <222> (100)...(110)  
 <223> complementarity-determining region  
 <400> 331  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser  
 20 25 30  
 Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 332

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HuCris7 VH.2

<400> 332

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

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

                  50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

                  85                    90                    95

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly

                  100                    105                    110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

                  115                    120

<210> 333

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HuCRIS7 VH.3

<400> 333

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

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

<210> 334

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Cris7-(VH-VL)

<220>

<221> SITE

<222> (122)...(138)

<223> Linker

<400> 334

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

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

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

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

Leu Gln Ile Thr Arg  
 245

<210> 335

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HuCris7-(VH1-VL1)

<220>

<221> SITE

<222> (122)...(138)

<223> Linker

<400> 335

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



Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln  
 130 135 140

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr  
 145 150 155 160

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Thr  
 165 170 175

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala  
 180 185 190

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe  
 195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr  
 210 215 220

Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys  
 225 230 235 240

Leu Gln Ile Thr Arg  
 245

<210> 337

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HuCris7-(VH2-VL1)

<220>

<221> SITE

<222> (122)...(138)

<223> Linker

<400> 337

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

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

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





<223> HuCris7-(VH2-VL2)

<220>

<221> SITE

<222> (122)...(138)

<223> Linker

<400> 338

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe  
                   50                    55                    60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80

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

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly  
                   100                    105                    110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
                   115                    120                    125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln  
                   130                    135                    140

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr  
 145                    150                    155                    160

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Thr  
                   165                    170                    175

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala  
                   180                    185                    190

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe



Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln  
 130 135 140  
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr  
 145 150 155 160  
 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys  
 165 170 175  
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala  
 180 185 190  
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr  
 195 200 205  
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr  
 210 215 220  
 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
 225 230 235 240  
 Leu Gln Ile Thr Arg  
 245  
 <210> 340  
 <211> 245  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> HuCris7-(VH3-VL2)  
 <220>  
 <221> SITE  
 <222>  
 (122)...(138)  
 <223> Linker  
 <400> 340  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser



<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Half null CH2-CH3 regions

<400> 341

Pro Asp Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val

35 40 45

Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp

50 55 60

Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln

65 70 75 80

Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Arg Ala

85 90 95

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

100 105 110

Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr

115 120 125

Lys Lys Glu Phe Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Asn Thr Ala Thr Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr

165 170 175

Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe

180 185 190

Ala Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys

195 200 205

Thr Ile Ser Arg Ser Leu Gly Lys



Val Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Thr Ile Ser  
 195 200 205

Arg Ser Leu Gly Lys  
 210

<210

> 343

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> huamn IgG4 AA CH2 with alanine substitutions at  
 F234 and N297

<400> 343

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
 100 105 110

<210> 344

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> human IgG4 AA CH2 with alanine substitutions at



L235 and N297

<400> 344

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 345

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> human IgG4 AA CH2 with alanine substitutions at

G236 and N297

<400> 345

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

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

50 55 60



<400> 348  
000  
<210> 349  
<400> 349  
000  
<210> 350  
<400> 350  
000  
<210> 351  
<400> 351  
000  
<210> 352  
<400> 352  
000  
<210> 353  
<400> 353  
000  
<210> 354  
<400> 354  
000  
<210> 355  
<400> 355  
000  
<210> 356  
<400> 356  
000  
<210> 357  
<400> 357  
000  
<210> 358  
<400> 358  
000  
<210> 359  
<400> 359  
000  
<210> 360

<400> 360  
000  
<210> 361  
<400> 361  
000  
<210> 362  
<400> 362  
000  
<210  
> 363  
<400> 363  
000  
<210> 364  
<400> 364  
000  
<210> 365  
<400> 365  
000  
<210> 366  
<400> 366  
000  
<210> 367  
<400> 367  
000  
<210> 368  
<400> 368  
000  
<210> 369  
<400> 369  
000  
<210> 370  
<400> 370  
000  
<210> 371  
<400> 371

000  
<210> 372  
<400> 372  
000  
<210> 373  
<400> 373  
000  
<210> 374  
<400> 374  
000  
<210> 375  
<400> 375  
000  
<210> 376  
<400> 376  
000  
<210> 377  
<400> 377  
000  
<210> 378  
<400> 378  
000  
<210> 379  
  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220>  
<223> Linker 134  
<400> 379  
Glu Pro Met Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
1                    5                    10                    15  
<210> 380  
<211> 15  
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 135

<400> 380

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

1                    5                    10                    15

<210> 381

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 136

<400> 381

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

1                    5                    10                    15

<210> 382

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 137

<400> 382

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

1                    5                    10                    15

<210> 383

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 138

<400> 383

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

1                    5                    10                    15

<210> 384  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Linker 139  
 <400> 384  
 Glu Pro Met Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 385  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Linker 140  
 <400> 385  
 Glu Pro Met Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 386  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Linker 141  
 <400> 386  
 Glu Pro Met Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 387  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Linker 142  
 <400> 387

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

1 5 10 15

<210> 388

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 143

<400> 388

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

1 5 10 15

<210> 389

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 144

<400> 389

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

1 5 10 15

<210> 390

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 145

<400> 390

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

1 5 10 15

<210> 391

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220>

<223> Linker 146

<400> 391

Glu Pro Met Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 392

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 147

<400> 392

Glu Pro Met Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 393

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 148

<400> 393

Glu Pro Thr Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 394

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 149

<400> 394

Glu Pro Thr Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 395

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 150

<400> 395

Glu Pro Thr Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 396

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 151

<400> 396

Glu Pro Thr Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 397

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 152

<400> 397

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

1                    5                    10                    15

<210> 398

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 153

<400> 398

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

1                    5                    10                    15

<210> 399

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 154

<400> 399

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

1                    5                    10                    15

<210> 400

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 155

<400> 400

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

1                    5                    10                    15

<210> 401

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 156

<400> 401

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

1                    5                    10                    15

<210> 402

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 157  
 <400> 402  
 Glu Pro Thr Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 403

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 158

<400> 403

Glu Pro Thr Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 404

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 159

<400> 404

Glu Pro Thr Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 405

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 160

<400> 405

Glu Pro Thr Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 406

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 161

<400> 406

Glu Pro Thr Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 407

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 162

<400> 407

Glu Pro Ala Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 408

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 163

<400> 408

Glu Pro Ala Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 409

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 164

<400> 409

Glu Pro Ala Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 410  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Linker 165  
 <400> 410  
 Glu Pro Ala Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 411  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Linker 166  
 <400> 411  
 Glu Pro Ala Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro

1                    5                    10                    15

<210> 412  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Linker 167  
 <400> 412  
 Glu Pro Ala Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro

1                    5                    10                    15

<210> 413  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Linker 168  
 <400> 413

Glu Pro Ala Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 414

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 169

<400> 414

Glu Pro Ala Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 415

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 170

<400> 415

Glu Pro Ala Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 416

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 171

<400> 416

Glu Pro Ala Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 417

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 172

<400> 417

Glu Pro Ala Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 418

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 173

<400> 418

Glu Pro Ala Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 419

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 174

<400> 419

Glu Pro Ala Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 420

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 175

<400> 420

Glu Pro Ala Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 421



<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 176

<400> 421

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

1                    5                    10

<210> 422

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 177

<400> 422

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

1                    5                    10

<210> 423

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<

<223> Linker 178

<400> 423

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

1                    5                    10

<210> 424

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 179

<400> 424

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

1                    5                    10  
<210> 425  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220>  
<223> Linker 180  
<400> 425  
Glu Pro Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro

1                    5                    10  
<210> 426  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220>  
<223> Linker 181  
<400> 426  
Glu Pro Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro

1                    5                    10  
<210> 427  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220>  
<223> Linker 182  
<400> 427  
Glu Pro Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro

1                    5                    10  
<210> 428  
<211>  
> 14  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220>

<223> Linker 183

<400> 428

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

1                    5                    10

<210> 429

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 184

<400> 429

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

1                    5                    10

<210> 430

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 185

<400> 430

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

1                    5                    10

<210> 431

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 186

<400> 431

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

1                    5                    10

<210> 432

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 187

<400> 432

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

1                    5                    10

<210> 433

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 188

<400> 433

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

1                    5                    10

<210> 434

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker 189

<400> 434

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

1                    5                    10

<210> 435

<400> 435

000

<210> 436

<400> 436

000

<210> 437

<400> 437

000

<210> 438  
<400> 438  
000  
<210> 439  
<400> 439  
000  
<210> 440  
<400> 440  
000  
<210> 441  
<400> 441  
000  
<210> 442  
<400> 442  
000  
<210> 443  
<400> 443  
000  
<210> 444  
<400> 444  
000  
<210> 445  
<400> 445  
000  
<210> 446  
<400> 446  
000  
<210> 447  
<400> 447  
000  
<210> 448  
<400> 448  
000  
<210> 449  
<400> 449  
000

<210> 450  
<400> 450  
000  
<210> 451  
<400>  
> 451  
000  
<210> 452  
<400> 452  
000  
<210> 453  
<400> 453  
000  
<210> 454  
<400> 454  
000  
<210> 455  
<400> 455  
000  
<210> 456  
<400> 456  
000  
<210> 457  
<400> 457  
000  
<210> 458  
<400> 458  
000  
<210> 459  
<400> 459  
000  
<210> 460  
<400> 460  
000  
<210> 461

<400> 461

000

<210> 462

<400> 462

000

<210> 463

<400> 463

000

<210> 464

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

>

<223> Anti-c-Met Heavy Chain Complementarity Determining  
Region

<400> 464

Lys Tyr Asp Met Leu

1                    5

<210> 465

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-c-Met Heavy Chain Complementarity Determining  
Region

<400> 465

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

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 466

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<

223> Anti-c-Met Heavy Chain Complementarity Determining

Region

<400> 466

Arg Ala Pro Arg Ser Leu Ser Phe Asp Ile

1                    5                    10

<210> 467

<400> 467

000

<210> 468

<400> 468

000

<210> 469

<400> 469

000

<210> 470

<400> 470

000

<210> 471

<400> 471

000

<210> 472

<400> 472

000

<210> 473

<400> 473

000

<210> 474

<400> 474

000

<210> 475

<400> 475

000

<210> 476



<400> 476

000

<210> 477

<400> 477

000

<210> 478

<400> 478

000

<210> 479

<400> 479

000

<210> 480

<400> 480

000

<210> 481

<400> 481

000

<210> 482

<400> 482

000

<210> 483

<400> 483

000

<210> 484

<400> 484

000

<210> 485

<400> 485

000

<210> 486

<400> 486

000

<210> 487

<400> 487

000  
<210> 488  
<400> 488  
000  
<210> 489  
<400> 489  
000  
<210> 490  
<  
400> 490  
000  
<210> 491  
<400> 491  
000  
<210> 492  
<400> 492  
000  
<210> 493  
<400> 493  
000  
<210> 494  
<400> 494  
000  
<210> 495  
<400> 495  
000  
<210> 496  
<400> 496  
000  
<210> 497  
<400> 497  
000  
<210> 498  
<400> 498  
000

<210> 499  
<400> 499  
000  
<210> 500  
<400> 500  
000  
<210> 501  
<400> 501  
000  
<210> 502  
<400> 502  
000  
<210> 503  
<400> 503  
000  
<210> 504  
<400>  
504  
000  
<210> 505  
<400> 505  
000  
<210> 506  
<400> 506  
000  
<210> 507  
<400> 507  
000  
<210> 508  
<400> 508  
000  
<210> 509  
<400> 509  
000  
<210> 510

<400> 510  
000  
<210> 511  
<400> 511  
000  
<210> 512  
<400> 512  
000  
<210> 513  
<400> 513  
000  
<210> 514  
<400> 514  
000  
<210> 515  
<400> 515  
000  
<210> 516  
<400> 516  
000  
<210> 517  
<400> 517  
000  
<210> 518  
<400> 518  
  
000  
<210> 519  
<400> 519  
000  
<210> 520  
<400> 520  
000  
<210> 521  
<400> 521

000

<210> 522

<400> 522

000

<210> 523

<400> 523

000

<210> 524

<400> 524

000

<210> 525

<400> 525

000

<210> 526

<400> 526

000

<210> 527

<400> 527

000

<210> 528

<400> 528

000

<210> 529

<400> 529

000

<210> 530

<400> 530

000

<210> 531

<400> 531

000

<210> 532

<400> 532

000

<210> 533  
<400> 533  
000  
<210> 534  
<400> 534  
000  
<210> 535  
<400> 535  
000  
<210> 536  
<400> 536  
000  
<210> 537  
<400> 537  
000  
<210> 538  
<400> 538  
000  
<210> 539  
<400> 539  
000  
<210> 540  
<400> 540  
000  
<210> 541  
<400> 541  
000  
<210> 542  
<400> 542  
000  
<210> 543  
<400> 543  
000  
<210> 544  
<400> 544  
000

<210> 545  
<400> 545  
000  
<210> 546  
<400> 546  
000  
<210  
> 547  
<400> 547  
000  
<210> 548  
<400> 548  
000  
<210> 549  
<400> 549  
000  
<210> 550  
<400> 550  
000  
<210> 551  
<400> 551  
000  
<210> 552  
<400> 552  
000  
<210> 553  
<400> 553  
000  
<210> 554  
<400> 554  
000  
<210> 555  
<400> 555  
000  
<210> 556

<400> 556  
000  
<210> 557  
<400> 557  
000  
<210> 558  
<400> 558  
000  
<210> 559  
<400> 559  
000  
<210> 560  
<400> 560  
000  
<210> 561  
  
<400> 561  
000  
<210> 562  
<400> 562  
000  
<210> 563  
<400> 563  
000  
<210> 564  
<400> 564  
000  
<210> 565  
<400> 565  
000  
<210> 566  
<400> 566  
000  
<210> 567  
<400> 567



000  
<210> 568  
<400> 568  
000  
<210> 569  
<400> 569  
000  
<210> 570  
<400> 570  
000  
<210> 571  
<400> 571  
000  
<210> 572  
<400> 572  
000  
<210> 573  
<400> 573  
000  
<210> 574  
<400> 574  
000  
<210> 575  
<400>  
> 575  
000  
<210> 576  
<400> 576  
000  
<210> 577  
<400> 577  
000  
<210> 578  
<400> 578  
000

<210> 579  
<400> 579  
000  
<210> 580  
<400> 580  
000  
<210> 581  
<400> 581  
000  
<210> 582  
<400> 582  
000  
<210> 583  
<400> 583  
000  
<210> 584  
<400> 584  
000  
<210> 585  
<400> 585  
000  
<210> 586  
<400> 586  
000  
<210> 587  
<400> 587  
000  
<210> 588  
<400> 588  
000  
<210> 589  
<400> 589  
000  
<210> 590

<400> 590

000

<210> 591

<400> 591

000

<210> 592

<400> 592

000

<210> 593

<400> 593

000

<210> 594

<400> 594

000

<210> 595

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG1 CH2 with L235A, E318A, K320A and K322A

substitutions

<400> 595

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys

85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
 100 105 110  
 <210> 596  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Human IgG1 CH2 with L234A, L235A, G237A, E318A,  
 K320A and K322A  
 <400> 596  
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys

85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
 100 105 110  
 <210> 597  
 <400> 597  
 000  
 <210> 598  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>

<223> Junction amino acids

<400> 598

Arg Asp Gln

1

<210> 599

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Junction amino acids

<400> 599

Ser Ala Ser Ser

1

<210>

> 600

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Junction amino acids

<400> 600

Ser Ser Ser

1

<210> 601

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NKG2D Linker

<400> 601

Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr

1

5

10

15

Ser

<210> 602

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-RON mAb 4C04 light chain

<400> 602

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

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

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

<210> 603

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-RON mAb 4C04 heavy chain

<400> 603

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

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

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

<210> 604

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-RON mAb 4C04 light chain CDR1

<400> 604

Gln Thr Ile Gly Thr Trp

1 5

<210> 605

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-RON mAb 4C04 light chain CDR2

<400> 605

Ala Ala Thr

1

<210> 606

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-RON mAb 4C04 light chain CDR3

<400> 606

Gln Gln Leu Tyr Asn Thr Pro Trp Thr

1                    5

<210> 607

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-RON mAb 4C04 heavy chain CDR1

<400> 607

Asp Tyr Thr Leu Thr Asp Phe Tyr

1                    5

<210> 608

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-RON mAb 4C04 heavy chain CDR2

<400> 608

Ile Tyr Pro Gly Thr Asp Lys Thr

1                    5

<210> 609

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-RON mAb 4C04 heavy chain CDR3

<400> 609

Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 610

<211> 107



<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-RON mAb 11H09 light chain

<400> 610

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

<210> 611

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-RON mAb 11H09 heavy chain

<400> 611

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

Gly Tyr Ile Tyr Pro Thr Thr Gly Tyr Thr Glu Ser Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 612

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-RON mAb 11H09 light chain CDR1

<400> 612

Gln Asp Ile Gly Ser Ser

1 5

<210> 613

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-RON mAb 11H09 light chain CDR2

<400> 613

Ser Thr Ser

1

<210> 614

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-RON mAb 11H09 light chain CDR3

<400> 614

Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 615

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-RON mAb 11H09 heavy chain CDR1

<400> 615

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp

1 5

<210> 616

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-RON mAb 11H09 heavy chain CDR2

<400> 616

Ile Tyr Pro Thr Thr Gly Tyr Thr

1 5

<210> 617

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-RON mAb 11H09 heavy chain CDR3

<400> 617

Phe Leu Leu Arg Pro Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 618

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 618

Asn Ser

1

<210> 619

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 619

Ser Cys Pro Pro Cys Pro

1

5

<210> 620

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 620

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser

1

5

<210> 621

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 621

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser

1

5

<210> 622

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 622

Gly Ser Pro Pro Ser Pro Asn Ser

1                    5

<210> 623

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 623

Gly Ser Pro Pro Ser Pro Asn Ser

1                    5

<210> 624

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 624

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser

1                    5

<210> 625

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 625

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser

1 5

<210> 626

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 626

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Gly Asn Ser

1 5

<210> 627

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 627

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Asn Ser

1 5

<210

> 628

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 628

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Asn Ser

1 5

<210> 629

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 629

Glu Glu Glu Glu Asp Glu Gly Asn Ser

1                    5

<210> 630

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 630

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser

1                    5                    10

<210> 631

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 631

Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Asn Ser

1                    5                    10

<210> 632

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 632

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr Cys Cys Pro

1                    5                    10

<210> 633

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 633

Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ser

1 5 10

<210> 634

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 634

Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser

1 5 10

<210> 635

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 635

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

1 5 10

<210> 636

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 636

Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser

1 5 10



<210> 637

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 637

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

1                    5                    10

<210> 638

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 638

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1                    5                    10

<210> 639

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 639

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser

1                    5                    10

<210> 640

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 640

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ser

1 5 10

<210> 641

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 641

Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Gly Asn Ser

1 5 10

<210> 642

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 642

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ser

1 5 10

<210> 643

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 643

Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Pro Gly Asn Ser

1 5 10

<210> 644

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 644

Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Gly Asn Ser

1                    5                    10

<210> 645

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 645

Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Gly Asn Ser

1                    5                    10

<210> 646

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 646

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser

1                    5                    10                    15

<210> 647

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 647

Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser

1                    5                    10                    15

<210> 648

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 648

Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser

1                    5                    10                    15

<210> 649

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 649

Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Asn Ser

1                    5                    10                    15

<210> 650

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 650

Leu Asp Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His Ile Gln Asn Ser

1                    5                    10                    15

<210> 651

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 651

Arg Glu Gln Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Leu Lys Ala Asn Ser

1 5 10 15

<210> 652

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 652

Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser

1 5 10 15

<210> 653

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 653

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

1 5 10 15

<210> 654

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 654

Leu Pro Pro Glu Thr Gln Glu Ser Gln Glu Val Thr Leu Asn Ser

1 5 10 15

<210> 655

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Made in a lab  
 <400> 655  
 Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Asn Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 656

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 656

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

<210> 657

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 657

Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 658

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 658

Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser

1                    5                    10                    15

<210> 659

<211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Made in a lab  
 <400> 659  
 Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 660  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Made in a lab  
 <400> 660  
 Lys Pro Phe Phe Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys Pro Asn Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 661  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Made in a lab  
 <400> 661  
 Lys Pro Phe Phe Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys Pro Asn Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 662  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Made in a lab  
 <400> 662  
 Gln Tyr Asn Cys Pro Gly Gln Tyr Thr Phe Ser Met Pro Asn Ser

1                    5                    10                    15  
<210> 663  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Made in a lab  
<400> 663  
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
1                    5                    10                    15

<210> 664  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Made in a lab  
<400> 664  
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
1                    5                    10                    15

<210> 665  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Made in a lab  
<400> 665  
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser

1                    5                    10                    15  
<210> 666  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>



<223> Made in a lab

<400> 666

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

1                    5                    10                    15

<210> 667

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 667

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

1                    5                    10                    15

<210> 668

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 668

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

1                    5                    10                    15

<210> 669

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 669

Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro

1                    5                    10                    15

<210> 670

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 670

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 671

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 671

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 672

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 672

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 673

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 673

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 674

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 674

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 675

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 675

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 676

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 676

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 677

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 677

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro  
1                    5                    10                    15

<210> 678

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 678

Gly Gly Gly Gly Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
1                    5                    10                    15

<210> 679

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 679

Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Gly Cys Pro Pro Cys Pro  
  
1                    5                    10                    15

<210> 680

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 680

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Gly Gly Cys Pro  
1                    5                    10                    15

<210> 681

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 681

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Gly  
 1                    5                    10                    15

<210> 682

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 682

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 683

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 683

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Cys His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 684

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 684

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr Cys Cys Cys Pro Pro Cys Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 685

<211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Made in a lab  
 <400> 685  
 Glu Pro Lys Ser Cys Pro Pro Pro Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 686  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Made in a lab  
 <400> 686  
 Pro Pro Pro Pro Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 687  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Made in a lab  
 <400> 687  
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Trp Trp Cys Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 688  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Made in a lab  
 <400> 688  
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Trp Trp His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1                    5                    10                    15

<210> 689

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 689

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

1                    5                    10                    15

<210> 690

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 690

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

1                    5                    10                    15

<210> 691

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 691

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

1                    5                    10                    15

<210> 692

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 692

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

1                    5                    10                    15

<210> 693

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 693

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Trp Trp Trp Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1                    5                    10                    15

<210> 694

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 694

Glu Pro Lys Ser Cys Trp Trp Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1                    5                    10                    15

<210> 695

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 695

Glu Pro Trp Trp Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1                    5                    10                    15

<210> 696

<211> 16



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 696

Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser  
1                    5                    10                    15

<210> 697

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 697

Thr Gly Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
1                    5                    10                    15

Pro

<210> 698

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 698

Glu Pro Lys Ser Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Asn  
1                    5                    10                    15

Ser

<210> 699

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 699

Glu Pro Lys Ser Thr Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Asn

1 5 10 15

Ser

<210> 700

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400

> 700

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

1 5 10 15

Ser

<210> 701

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 701

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

1 5 10 15

Ser

<210> 702

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 702

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

1 5 10 15

Cys Pro

<210> 703

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 703

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

1 5 10 15

Cys Pro

<210> 704

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 704

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

1 5 10 15

Cys Pro

<210> 705

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 705

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

1 5 10 15

Cys Pro

<210> 706

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 706

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

1                    5                    10                    15

Asn Ser

<210> 707

<211>

19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 707

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1                    5                    10                    15

Ser Asn Ser

<210> 708

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 708

Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Ser Pro Pro Cys

1                    5                    10                    15

Pro Asn Ser

<210> 709

<211> 19

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 709

Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Ser Cys Pro Pro Cys  
 1 5 10 15

Pro Asn Ser

<210> 710

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 710

Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys Ala  
 1 5 10 15

Arg His Ser Pro

20

<210> 711

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 711

Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Ser Cys Pro Pro  
 1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser

20

<210> 712

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 712

Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Cys Pro Pro  
 1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser

20

<210> 713

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 713

Arg Glu Gln Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Leu Lys Ala Cys Pro Pro

1                    5                    10                    15

Cys Pro Asn Ser

20

<210> 714

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 714

Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Cys Pro Pro

1                    5                    10                    15

Cys Pro Asn Ser

20

<210> 715

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 715

Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Cys Pro Pro

1                    5                    10                    15

Cys Pro Asn Ser

20

<210> 716

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 716

Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr

1                    5                    10                    15

Cys Pro Asn Ser

20

<210> 717

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 717

Glu Glu Glu Glu Asp Glu Glu Asp Glu Glu Asp Glu Glu Glu Glu

1                    5                    10                    15

Asp Gly Asn Ser

20

<210> 718

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 718

Leu Asp Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His Ile Gln Ser Cys Pro

1                    5                    10                    15

Pro Cys Pro Asn Ser

20

<210> 719

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 719

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

1                    5                    10                    15

Pro Cys Pro Asn Ser

20

<210> 720

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 720

Leu Pro Pro Glu Thr Gln Glu Ser Gln Glu Val Thr Leu Ser Cys Pro

1                    5                    10                    15

Pro Cys Pro Asn Ser

20

<210> 721

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 721

Glu Pro Ala Phe Thr Pro Gly Pro Asn Ile Glu Leu Gln Lys Asp Ser

1                    5                    10                    15

Asp Cys Pro Asn Ser



20

<210> 722

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 722

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys Ala Arg

1                    5                    10                    15

His Cys Pro Asn Ser

20

<210> 723

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 723

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys Ala Arg

1                    5                    10                    15

His Ser Pro Asn Ser

20

<210> 724

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 724

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1                    5                    10                    15

Ser Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly



Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Gly Asn Ser

1 5 10

<210> 727

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 727

Asn Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser

35

<210> 728

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 728

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Gly Asn Ser

20

<210> 729

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 729

Ser Pro Pro Ser Pro Asn Ser

1 5

<210> 730

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 730

Glu Pro Thr Ser Thr Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Asn

1 5 10 15

Ser

<210> 731

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 731

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

1 5 10 15

Ser

<210> 732

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 732

Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Ser Pro Pro Cys

1 5 10 15

Pro Asn Ser

<210> 733

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 733

Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Asn Ser

1                    5                    10

<210> 734

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 734

Arg Thr Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys

1                    5                    10                    15

Ala Arg His Ser Gly His

20

<210> 735

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 735

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Glu Leu Ala Gln Ser Gln Glu Ala Leu Gln Val Glu Gln Arg Ala His

50                    55                    60



<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 738

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

1                    5                    10                    15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20

25

<210> 739

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 739

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser

1                    5                    10                    15

<210> 740

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 740

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

1                    5                    10                    15

<210> 741

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 741

Gly Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro

1                    5                    10                    15

Cys Pro

<210> 742

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 742

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly

1                    5                    10                    15

His Ser Pro Asn Ser

20

<210> 743

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 743

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Lys Ala Arg

1                    5                    10                    15

His Ser Pro Asn Ser

20

<210> 744

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 744



Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Arg  
 1                    5                    10                    15

His Ser Pro Asn Ser

20

<210> 745

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 745

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys Ala Gly  
 1                    5                    10                    15

His Ser Pro Asn Ser

20

<210> 746

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 746

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Met Ala Gly  
 1                    5                    10                    15

His Ser Pro Asn Ser

20

<210> 747

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Made in a lab

<400> 747

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Met Ala Arg

1 5 10 15

His Ser Pro Asn Ser

20

<210> 748

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 748

Pro Pro Pro Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 749

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 749

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

1 5 10 15

<210> 750

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 750

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

1 5 10 15

Pro Pro Cys Pro

20

<210> 751

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 751

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

1 5 10 15

Pro Pro Cys Pro

20

<210> 752

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 752

Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser

1 5 10 15

Pro Ser Cys Pro Pro Cys Pro

20

<210> 753

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 753

Arg Thr Glu Pro Arg Val Pro Ile Thr Gln Asn Pro Cys Pro Pro Leu

1 5 10 15

Lys Glu Cys Pro Pro Cys Ala

20

<210> 754

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 754

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

1 5 10 15

Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala Thr Thr Arg

20 25 30

Asn Thr Cys Pro Pro Cys Pro

35

<210> 755

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 755

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ala Asn Phe Leu Leu Ser Gln Asn Phe Asp Asp Glu Cys Pro Pro

35 40 45

Cys Pro

50

<210> 756

<211> 52

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 756

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

Ala Ala Asn Phe Leu Leu Ser Gln Asn Phe Asp Asp Glu Cys Pro Pro  
                   35                    40                    45

Cys Pro Ser Gly  
 50

<210> 757

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 757

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

Ser Gly Tyr Thr Pro Gly Thr Ile Asn Ile Thr Trp Leu Glu Asp Gly  
                   35                    40                    45

Gln Val Met Asp Val Asp Leu Ser Thr Ala Ser Thr Thr Gln Glu Gly  
                   50                    55                    60

Glu Leu Ala Ser Thr Gln Ser Glu Leu Thr Leu Ser Gln Lys His Trp  
 65                    70                    75                    80

Leu Ser Asp Arg Thr Tyr Thr Cys Gln Val Thr Tyr Gln Gly His Thr  
                   85                    90                    95

Phe Glu Asp Ser Thr Lys Lys Ser Ala Cys Pro Pro Cys Pro  
                   100                    105                    110

<210> 758

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 758

Ser Arg Asp Phe Thr Pro Pro Thr Val Lys Ile Leu Gln Ser Ser Ser

1                    5                    10                    15

Asp Gly Gly Gly His Phe Pro Pro Thr Ile Gln Leu Leu Cys Leu Val

                  20                    25                    30

Ser Gly Tyr Thr Pro Gly Thr Ile Asn Ile Thr Trp Leu Glu Asp Gly

                  35                    40                    45

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

50                    55                    60

Glu Leu Ala Ser Thr Gln Ser Glu Leu Thr Leu Ser Gln Lys His Trp

65                    70                    75                    80

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

                  85                    90                    95

Phe Glu Asp Ser Thr Lys Lys Ser Ala Cys Pro Pro Cys Ser Gly

                  100                    105                    110

<210> 759

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 759

Ile Ala Glu Leu Pro Pro Lys Val Ser Val Phe Val Pro Pro Arg Asp

1                    5                    10                    15

Gly Phe Phe Gly Asn Pro Arg Lys Ser Lys Leu Ile Cys Gln Ala Thr

                  20                    25                    30

Gly Phe Ser Pro Arg Gln Ile Gln Val Ser Trp Leu Arg Glu Gly Lys



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

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
100 105

<210> 762

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG1 CH2 CH3 Null2 desLys

<400> 762

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

35 40 45  
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60  
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys  
85 90 95

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

100 105 110  
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125  
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140



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

<210> 763

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 763

Ser Pro Pro Ser Pro Asn Ser

1                      5

<210> 764

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 764

Glu Pro Thr Ser Thr Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Asn

1                      5                      10                      15

Ser

<210> 765

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 765

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

1                    5                    10                    15

Ser

<210> 766

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 766

Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser

1                    5                    10                    15

<210> 767

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 767

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

1                    5                    10                    15

Ser Pro Asn Ser

20

<210> 768

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 768

Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser

1                    5                    10

<210> 769

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 769

Asn Ser Gly Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr

1                    5                    10                    15

Ser Pro Asn Ser

20

<210> 770

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 770

Asn Ser Leu Ala Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr

1                    5                    10                    15

Ser Pro Asn Ser

20

<210> 771

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 771

Asn Ser Leu Phe Ser Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr

1                    5                    10                    15  
 Ser Pro Asn Ser

20  
 <210> 772  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Peptide linker  
 <400> 772

Asn Ser Leu Ala Ser Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr

1                    5                    10                    15  
 Ser Pro Asn Ser

20  
 <210> 773  
 <211> 26  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Peptide linker  
 <400> 773

Glu Gln Lys Leu Ser Asn Met Glu Asn Arg Leu Lys Pro Phe Phe Thr

1                    5                    10                    15

Ser Gly Ser Ala Asp Thr Ser Pro Asn Ser  
 20                    25

<210> 774  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Peptide linker  
 <400> 774

Gln Arg His Ala Asn Ser Ala Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly

1                    5                    10                    15

His Ser Pro Asn Ser

20

<210> 775

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 775

Gln Arg His Asn Ala Ala Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly

1                    5                    10                    15

His Ser Pro Asn Ser

20

<210> 776

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 776

Gln Arg His Ala Ala Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly

1                    5                    10                    15

His Ser Pro Asn Ser

20

<210> 777

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 777

Gln Arg His Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser

1                    5                    10                    15  
 Pro Asn Ser

<210> 778

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 778

Gln Arg His Gly Gly Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly

1                    5                    10                    15

His Ser Pro Asn Ser

20

<210> 779

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 779

His Asp Gly Ser Ser Leu Asn Thr Pro Asn Ser

1                    5                    10

<210> 780

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 780

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

1                    5                    10                    15

<210> 781

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 781

Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser  
1                    5                    10                    15

<210> 782

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 782

Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Arg His Ser Pro Asn Ser  
1                    5                    10                    15

<210> 783

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 783

Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Lys Ala Gly His Ser Pro Asn Ser  
1                    5                    10                    15

<210> 784

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 784

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

1                    5                    10                    15

<210> 785

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 785

Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Met Ala Arg His Ser Pro Asn Ser

1                    5                    10                    15

<210> 786

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 786

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

1                    5                    10                    15

<210> 787

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 787

Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Pro Asn

1                    5                    10                    15

Ser

<210> 788

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220>

<223> Peptide linker

<400> 788

Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Pro Asn Ser

1                    5                    10

<210> 789

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 789

Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Pro Asn Ser

1                    5                    10

<210> 790

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 790

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Pro Asn Ser

1                    5                    10

<210> 791

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker

<400> 791

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

1                    5                    10                    15

Pro Asn Ser

<210> 792

<211> 2730

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC038 comprises: G19-4 (anti-CD3) scFv, human

IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2, human IgG1 CH3,

human Ck(YAE), H75 linker and 3D1 (anti-CD86) scFv

<400

> 792

```

acgactcact atagggagac ccaagcttgc cgccatggaa gcaccagcgc agcttctctt 60
cctcctgcta ctctggctcc cagataccac cggtagagtc cagctgcaac agtctggacc 120
tgaactggtg aagcctggag cttcaatgaa gatttcctgc aaggcctctg gttactcatt 180
cactggctac atcgtgaact ggctgaagca gagccatgga aagaaccttg agtggattgg 240
acttattaat ccatacaaag gtcttactac ctacaaccag aaattcaagg gcaaggccac 300
attaactgta gacaagtcac ccagcacagc ctacatggag ctctcagtc tgacatctga 360
agactctgca gtctattact gtgcaagatc tgggtactat ggtgactcgg actggtactt 420
cgatgtctgg ggcgcagggg ccacggtcac cgtctcaagc ggtggcggag ggtctggggg 480

tggcggatcc ggaggtggtg gctctgcaca agacatccag atgacacaga ctacatcctc 540
cctgtctgcc tccttgggag acagagtcac catcagttgc agggcaagtc aggacattcg 600
caattattta aactggtatc agcagaaacc agatggaact gttaaactcc tgatctacta 660
cacatcaaga ttacactcag gagtcccatc aaggttcagt ggcaagtggg ctggaacaga 720
ttattctctc accattgcca acctgcaacc agaagatatt gccacttact ttgccaaca 780
gggtaatacg cttccgtgga cgttcgggtg aggcaccaaa ctggtaacca aacgctcgag 840
cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccatcgg gagcacctga 900
actcctgggt ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca cctcatgat 960

ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggactgt agccacgaag accctgaggt 1020
caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agcccgggga 1080
ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtcctgc accaggactg 1140
gctgaatggc aaggagtaca agtgaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga 1200
gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc 1260
atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttgggtca aaggttcta 1320

```

tccaagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag cgggagaaca actacaagac 1380  
 cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga 1440

caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgetcc gtgatgcatg aggctctgca 1500  
 caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaatctagaa ctgtggctgc 1560  
 accatctgtc ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt 1620  
 tgtgtgcctg ctgaattact tctatcccag agaggcmeta gtacagtgga aggtggataa 1680  
 cgccctcaa tgggtaact cccaggagag tgccacagag caggacagca aggacagcac 1740  
 ctacagcctc agcagcgagc tgacgtgag caaagcagac tacagaaaac acaaagtcta 1800  
 cgctgcgaa gtcacccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg 1860  
 agagcagagg cacaacaatt cttccctgaa tacaggaact cagatggcag gtcattctcc 1920

gaattctcag gtccagctgc agcagctctgg gcctgagctg gtgaggcctg gggaatcagt 1980  
 gaagatttcc tgcaagggtt ccggctacac attcactgat tatgtatac agtgggtgaa 2040  
 gcagagtcac gcaaagagtc tagagtggat tggagtatt aatatttact atgataatac 2100  
 aaactacaac cagaagttta agggcaaggc cacaatgact gtagacaaat cctccagcac 2160  
 agcctatatg gaacttgcca gattgacatc tgaggattct gccatctatt actgtgcaag 2220  
 agcggcctgg tatatggact actggggctca aggaacctca gtcaccgtct cctcaggggg 2280  
 tggaggctct ggtggcgggt gctctggcgg aggtggatcc ggtggcggcg gatctgacat 2340  
 tgtgctgtca cagtctccat cctccctggc tgtgtcagca ggagagaagg tcactatgag 2400

ctgcaaatcc agtcagagtc tgctcaacag tagaaccga gagaactact tggcttggtg 2460  
 ccagcagaaa ccagggcagt ctctaaact gctgatctac tgggcatcca ctagggaatc 2520  
 tgggtccct gatcgttca caggcagttg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag 2580  
 cagtgtgcag gctgaagacc tggcagttta ttactgcacg caatcttata atctttacac 2640  
 gttcggaggg gggaccaagc tggaataaa ataactaga gcggccgctc tagagggcc 2700  
 tattctatag tgtcacctaa atgctagagg 2730

<210> 793

<211> 1821

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<

223> TSC039 comprises: BMA031 (anti-TCR) scFv, human

IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2, human IgG1 CH3,

and human Ck(YAE)

<400> 793

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 ggacaggtcc aactagtcca gtctggagca gaggttaaga agcctgggag ctcagtgaag 120  
 gtttctgca aggcttccgg atataaattc actagctatg ttatgcactg ggtgaagcag 180  
 gcacctggcc aggggctcga gtggattgga tatattaatc cttacaatga tgttactaag 240  
 tacaatgaga agttcaaagg caaggccaca cttacggccg acgagtccac taatacagcc 300  
 tacatggagc tgagcagcct gagatctgag gacactgcgg tcattactg tgcaagaggg 360

agctactatg attacgacgg gtttgtttac tggggccaag gtaccctggt caccgtctca 420  
 agcgggtggcg gagggctctgg ggggtggcga tccggagggtg gtggctctgc acaagatatic 480  
 cagatgacce aatctccatc gacctgagt gcatctgtcg gggacagagt caccatgacc 540  
 tgcaagtcca cctcaagtgt aagttacatg cactggtatc agcagaagcc cgggaaggtc 600  
 cccaaaagat ggatctatga cacatccaaa ctggcttctg gagtccctgc gcgcttcatt 660  
 ggcaagtgggt ctgggaccga gttcaagctc acaatcagca gcctgcagcc agatgatttc 720  
 gctacgtatt actgccagca gtggagtagt aaccgctca cgttcggtgg aggtaccaag 780  
 gtcgagatta aatcctcgag cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 840

tgccagcac ctgaactcct ggggtggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag 900  
 gacacctca tgatctccc gacctgag gtacatgctg tgggtgggga cgtgagccac 960  
 gaagacctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1020  
 acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctc 1080  
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtca aggtctcaa caaagcctc 1140  
 ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1200  
 tacacctgc cccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg 1260  
 gtcaaaggt tctatccaag cgacatgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1320

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1380  
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1440  
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagacctct cctgtctcc gggtaaatct 1500  
 agaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 1560  
 ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat tacttctatc ccagagagcc caaagtacag 1620  
 tggaaagtgg ataagccct ccaatcgggt aactcccagg agagtccac agagcaggac 1680  
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc gagctgacgc tgagcaaagc agactacgag 1740

aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 1800

agcttcaaca ggggagagtg a 1821

<210> 794

<211> 1821

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC041 comprises: CRIS7 (anti-CD3) scFv, human  
 IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2, human IgG1 CH3,  
 and human Ck(YAE)

<400> 794

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

caggtccagc tgggtgcagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 120

tcttgaagg ctcttgcta cactttact agatctacga tgcaactgggt aaggcaggcc 180

cctggaaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 240

aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 300

ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccaca 360

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 420

agcggtgggc gagggctctgg ggggtggcgga tccggagggt gtggctctgc acaagacatc 480

cagatgacce agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 540

tgcaagtcca gctcaagtg aagttacatg aactggtacc agcagaagcc cggcaaggcc 600

ccccaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 660

ggcagtggtt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 720

gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 780

ctacaaatta cacgctcgag cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgcccaccg 840

tgcccagcac ctgaactcct ggggtggaccg tcagtcttcc tcttcccc aaacccaag 900

gacacctca tgatctccc gacctctgag gtcacatgcg tgggtggtga cgtgagccac 960

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1020

acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctc 1080

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtga aggtctccaa caaagccctc 1140

ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1200

tacacctgc ccccatccc ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1260  
 gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1320  
 aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gtccttctt cctctacagc 1380  
 aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1440  
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatct 1500  
 agaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac tcccgcctat ctgatgagca gttgaaatct 1560  
 ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat tacttctatc ccagagaggc caaagtacag 1620

tggaagtggtg ataagccct ccaatcgggt aactcccagg agagtccac agagcaggac 1680  
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc gagctgacgc tgagcaaagc agactacgag 1740  
 aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 1800  
 agcttcaaca ggggagagtg a 1821

<210> 795

<211> 1773

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC043 comprises: OKT3-M (Micromet variant  
 anti-CD3, see also US 7,635,472) scFv, human IgG1  
 SCC-P hinge, human IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and

human Ck(YAE)

<400> 795

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 gatataaac tgcagcagtc aggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 120  
 tcctgcaaga ctctggcta cactttact aggtacacga tgcactgggt aaaacagagg 180  
 cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gccgtgggta tactaattac 240  
 aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca aatcctccag cacagcctac 300  
 atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatattat 360  
 gatgatcatt actgccttga ctactggggc caaggeacca ctctcacagt ctctcagtc 420  
  
 gaaggtgga gtaggagttc tgggtggaagt ggaggttcag gtggagtcga cgacattcag 480  
 ctgaccagct ctccagcaat catgtctgca tctccagggg agaaggtcac catgacctgc 540  
 agagccagtt caagtgtaag ttacatgaac tggtagcagc agaagtcagg cacctcccc 600  
 aaaagatgga tttatgacac atccaaagtg gcttctggag tcccttatcg ctctcagttgc 660

agtgggtctg ggacctcata ctctctcaca atcagcagca tggaggctga agatgctgcc 720  
 acttattact gccaacagtg gagtagctcg agcgagccca aatcttctga caaaactcac 780  
 acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc ctgggtggac cgtcagtctt cctcttcccc 840  
 ccaaaaccca aggacacccct catgatctcc cggaccctcg aggtcacatg cgtggtggtg 900  
  
 gacgtgagcc acgaagacc tgaggtaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 960  
 cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1020  
 gtctcaccg tctgcaaca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1080  
 aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1140  
 gaaccacagg tgiacaccc gcccctatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1200  
 ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1260  
 gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggtctcttc 1320  
 ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1380  
  
 tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1440  
 ccgggtaaat ctagaactgt ggctgacca tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag 1500  
 cagttgaaat ctggaactgc ctctgttggtg tgctgtctga attacttcta tcccagagag 1560  
 gccaaagtac agtggaaagt ggataacgcc ctccaatcgg gtaactcca ggagagtgcc 1620  
 acagagcagg acagcaagga cagcacctac agcctcagca gcgagctgac gctgagcaaa 1680  
 gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg 1740  
 cccgtcacia agagcttcaa caggggagag tga 1773

<210

> 796

<211> 2088

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC049 comprises: HD37 (anti-CD19) scFv, human

IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2(ADCC/CDC null),

human IgG1 CH3, and human IgG1 CH1

<400> 796

cgaaattaat acgactcact ataggagac ccaagcttgc cgccatggaa gcaccagcgc 60  
 agcttctctt cctcctgeta ctctggctcc cagataccac cgggtgacatt gtgctgacct 120  
 aatctccagc ttctttggct gtgtctctag ggcagagggc caccatctcc tgcaaggcca 180

gccaaagtgt tgattatgat ggtgatagtt atttgaactg gtaccaacag attccaggac 240  
  
 agccacccaa actcctcatic tatgatgcat ccaatctagt ttctgggatic ccaccaggt 300  
 ttagtggcag tgggtctggg acagacttca ccctcaacat ccatcctgtg gagaaggtgg 360  
 atgctgcaac ctatcactgc cagcaaagta ctgaggatcc gtggacgttc ggtggaggca 420  
 ccaagctgga aatcaaaggt ggcggtggtt cgggcggtgg tgggtcgggt ggcggcggag 480  
 ctagccaggt tcagctgcag cagtctgggg ctgagctggt gaggcctggg tcctcagtga 540  
 agatttctg caaggcttct ggctatgcat tcagtagcta ctggatgaac tgggtgaagc 600  
 agaggcctgg acagggtctt gagtggattg gacagatttg gcctggagat ggtgatacta 660  
 actacaatgg aaagttcaag ggtaaagcca ctctgactgc agacgaatcc tccagcacag 720  
  
 cctacatgca actcagcagc ctagcatctg aggactctgc ggtctatttc tgtgcaagac 780  
 gggagactac gacggtaggc cgttattact atgctatgga ctactggggt caaggaacct 840  
 cagtcaccgt ctctcagat gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt 900  
 gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttct cttccccca aaaccaagg 960  
 acacctcat gatctccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg 1020  
 aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga 1080  
 caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc 1140  
 tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggcgt acgcgtgcgc ggtctccaac aaagcctcc 1200  
  
 cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccagaa ccacaggtgt 1260  
 acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg 1320  
 tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga 1380  
 acaactacaa gaccacgct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctacagca 1440  
 agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc 1500  
 atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatcta 1560  
 gagcctcac caagggccca tcggtcttcc ccttggcacc ctctccaag agcacctctg 1620  
 ggggcacagc ggcctgggc tgcttgggtca aggactactt ccccagccg gtgacggtgt 1680  
  
 cgtggaactc aggcgcctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct 1740  
 caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgcctc cagcagcttg ggcaaccaga 1800  
 cctacatctg caactgtaat cacaagccca gcaacacca ggtggacaag aaagtttgat 1860  
 accactacat atcgcgccg ctctagaggg ccctattcta tagtgcacc taaatgctag 1920  
 agctcgtga tctgctcga ctgtgccttc tagttgccag ccactctgtt ttgcccctc 1980  
 cccctgctt tccttgacc tggaaaggtgc cactcccact gtcctttct aataaatga 2040



ggaaattgca tcgcattgtc tgagtaggtg tcattctatt ctgggggg 2088

<210

> 797

<211> 2067

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC050 comprises: 2H7 (anti-CD20) scFv, human IgG1  
 SCC-P hinge, human IgG1 CH2(ADCC/CDC null), human  
 IgG1 CH3, and human IgG1 CH1

<400> 797

cgaaattaat acgactcact atagggagac ccaagcttgc cgccatggaa gcaccagcgc 60  
 agcttctctt cctcctgcta ctctggctcc cagataccac cggtcaaatt gttctctccc 120  
 agtctccagc aatcctgtct gcatctccag gggagaaggt cacaatgact tgcagggcca 180  
 gctcaagtgt aagttacatg cactggtacc agcagaagcc aggatcctcc cccaaacct 240

ggatttatgc cccatccaac ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt ggcagtgggt 300  
 ctgggacctc ttactctctc acaatcagca gaggtaggc tgaagatgct gccacttatt 360  
 actgccagca gtggagtfff aaccaccca cgttcggtgc tgggaccaag ctggagctga 420  
 aagatggcgg tggctcgggc ggtggtggat ctggaggagg tggggctagc caggcttacc 480  
 tacagcagtc tggggctgag tcggtgagc ctggggcctc agtgaagatg tcttcaagg 540  
 cttctggcta cacatttacc agttacaata tgcaactggg aaagcagaca cctagacagg 600  
 gcctggaatg gattggagct atttatccag gaaatggtga tacttctac aatcagaagt 660  
 tcaagggcaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac atgcagctca 720

gcagcctgac atctgaagac tctgcggtct atttctgtgc aagagtgggt tactatagta 780  
 actcttactg gtacttcgat gtctggggca caggaccac ggtcacctc tctcagagc 840  
 agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gccaccctg cccagcacct gaagccgagg 900  
 gtgcaccgtc agtcttctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga 960  
 ccctgaggt cacatgcgtg gtgggtggac tgagccacga agaccctgag gtcaagttca 1020  
 actggtactg ggacggcgtg gaggtgcata atccaagac aaagccgagg gaggagcagt 1080  
 acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg 1140  
 gcaagcgcta cgcgtgcgag gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca 1200

tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacagtgta caccctgccc ccatcccggg 1260

atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatccaagcg 1320  
 acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc 1380  
 ccgtgctgga ctccgacggc tcttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg gacaagagca 1440  
 ggtggcagca ggggaacgct ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact 1500  
 acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatctag agcctccacc aagggcccat 1560  
 cggcttctcc cctggcacc tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg gccctgggct 1620  
 gcctggtcaa ggactacttc cccgagccgg tgacggtgtc gtggaactca ggcgccctga 1680

ccagcggcgt gcacaccttc ccggtgttcc tacagtctc aggactctac tcctcagca 1740  
 gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc aacgtgaatc 1800  
 acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagtttgata ccaactacata tcgcgccgc 1860  
 tctagagggc cctattctat agtgtcacct aatgctaga gctcgtgat ctgcctcgac 1920  
 tgtgccttct agttgccagc catctgttgt ttgccctcc cccgtgcctt ccttgacct 1980  
 ggaaggtgcc actcccactg tcttttcta ataaaatgag gaaattgcat cgcattgtct 2040  
 gtagtagtgt cattctatc tggggggg 2067

<210

> 798

<211> 2055

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC051 comprises: P2C2 (anti-CD79) scFv, human

IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2(ADCC/CDC null),

human IgG1 CH3, and human IgG1 CH1

<400> 798

cgaaattaat acgactcact ataggagac ccaagcttgc cgccatgaa gcaccagcg 60  
 agcttctctt cctcctgcta ctctggctcc cagataccac cggatgatatt gtgatgatcc 120  
 aggatgaact ctccaatcct gtcagttctg gagaatcagt ttccatctcc ttaggttcta 180  
 gtaagagtct cctagataag gaaggaaga catactttaa ttggtttctg cagagaccag 240

gacaatctcc tcagctctg atctatctga tgcctatgcg tgaatcagga gtctcagacc 300  
 ggttttagtg cagtgggtca ggaacagatt tcaccctgga aatcagtaga gtgaaggctg 360  
 aggatgtggg tgtgtattac tgtaacaac ttgtagagta tccgtggacg ttcggtggag 420  
 gcaccaagct ggaatcaaa ggtggcgtg gctctggcgg aggtggatcc ggtggcggcg 480  
 gctctcagat ccagttggtg cagtctggac ctgagctgaa gaagcctgga gagacagtca 540

agatctcctg caaggcttct ggttatacct tcacagactt ttcaatgcac tgggtgaggc 600  
 aggctccagg aaagggttta aagtggatgg gctggataaa cactgagact ggtgagccaa 660  
 catatgcaga tgacttcagg ggacggtttg ctttctcttt ggaaacttct gccagcactg 720  
  
 cctatttgca gatcaacaac ctcaaaaatg aggacacggc tacatatttt tgtacctggt 780  
 ctgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc ctgagcgag cccaaatctt 840  
 ctgacaaaac teacacatgc ccacctgcc cagcacctga agccgagggt gcacctcag 900  
 tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca 960  
 catgctggtt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagtcaac tggtagctgg 1020  
 acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgaggga ggagcagtac aacagcacgt 1080  
 accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggcgtacg 1140  
 cgtgcgagggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaacctc tccaagcca 1200  
  
 aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccggat gagctgacca 1260  
 agaaccaggt cagcctgacc tcctggtca aaggcttcta tccaagcgac atcgccgtgg 1320  
 agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact 1380  
 ccgacggctc ctttctctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg 1440  
 ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgatg aggtctgca caaccactac acgcagaaga 1500  
 gcctctccct gtctccgggt aaatctagag cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc 1560  
 tggcacctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg 1620  
 actacttccc cgagccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgcctgacc agcggcgtgc 1680  
  
 acacattccc ggctgtccta cagtctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg 1740  
 tgcctccag cagcttgggc acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca 1800  
 acaccaaggt ggacaagaaa gtttgatacc actacatc gcggccgctc tagagggccc 1860  
 tattctatag tgcacctaa atgctagagc tcgctgatct gcctcgactg tgccttctag 1920  
 ttgccagcca tetgttgttt gccctcccc cgtgccttcc ttgacctgg aaggtgccac 1980  
 tcccactgct ctttctaata aaaatgagga aattgcatcg cattgtctga gtaggtgca 2040  
 ttctattctg ggggg 2055

<210

> 799

<211> 1870

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC052 comprises: 5D5 (anti-cMet) scFv, human IgG1

SCC-P hinge, human IgG1 CH2(ADCC/CDC null), human

IgG1 CH3, and human IgG1 CH1

<400> 799

cttatcgaat taatagcact cactataggg agaccaagc ttgccccat ggaagcacca 60  
 gcgcagcttc tcttctcct gctactctgg ctcccagata ccaccgtga ctttatgatg 120  
 tcacagtctc catcctcct aactgtgtca gttggagaga aggttactgt gagctgcaag 180  
 tccagtcagt cccttttata tactagcagt cagaagaact acttggcctg gtaccagcag 240

aaaccaggtc agtctcctaa actgctgatt tactgggcat ccactagga atctggggtc 300  
 cctgatcgtc tcacaggcag tggatctggg acagatttca ctctcacat caccagtgtg 360  
 aaggctgacg acctggcagt ttattactgt cagcaatatt atgcctatcc gtggacgttc 420  
 ggtggaggca ccaagttgga gctcaaaggt ggcggtggct ctggcggagg tggatccggt 480  
 ggcggcggct ctcaggtcca actgcagcag tctgggctg agctggtgag gcctggggct 540  
 tcagtgaaga tgtcctgacg ggcttcgggc tatacctca ccagctactg gttgcaactg 600  
 gttaaacaga ggcctggaca aggccttgag tggattggca tgattgatcc ttccaatagt 660  
 gacactaggt ttaatccgaa cttcaaggac aaggccacat tgaatgtaga cagatcttcc 720

aaacagcct acatgctgct cagcagcctg acatctgctg actctgcagt ctattactgt 780  
 gccacatag gtagctactg ttcccctctg gactactggg gtcaaggaac ctcagtcacc 840  
 gtctcctcga gcgagcccaa atcttctgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 900  
 cctgaagccg cgggtgcacc gtcagctctc ctcttcccc caaaacccaa ggacacccctc 960  
 atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 1020  
 gaggtcaagt tcaactggta cgtggacgac gtggaggtgc ataatgcca gacaaagccg 1080  
 cgggaggagc agiacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 1140  
 gactggctga atggcaaggc gtacgcgtgc gcggtctcca acaaagccct cccagccccc 1200

atcgagaaaa ccacttcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacacccctg 1260  
 ccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaagc 1320  
 ttctatcaa gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1380  
 aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagtcacc 1440  
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1500  
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaatc tagagcctcc 1560  
 accaagggcc catcggtctt cccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 1620

gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc cggtgacggt gtcgtggaac 1680

tcaggcgcce tgaccagcgg cgtgcacacc ttccccgctg tcctacagtc ctcaggactc 1740

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgecc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 1800

tgcaactgta atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagtttg ataccactac 1860

atatcgcggc 1870

<210> 800

<211> 1827

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC053 comprises: G19-4 (anti CD3) scFv, human

IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2(ADCC/CDC null),

human IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 800

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 120

tcctgcaagg cctctggtta ctattcact ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180

catggaaga accttgagtg gattggactt attaatccat acaaaggtct tactacctac 240

aaccagaaat tcaagggcaa ggccacattt actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300

atggagctcc tcagtctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagatctggg 360

tactatggtg actcggactg gtaactcgat gctctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420

tcaagcggtg gcggagggtc tgggggtggc ggatccggag gtggtggctc tgcacaagac 480

atccagatga cacagactac atcctccctg tctgcctctc tgggagacag agtcaccatc 540

agttgcaggg caagtcagga cattcgcaat tatttaaact ggatcagca gaaaccagat 600

ggaactgtta aactcctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt cccatcaagg 660

ttcagtgcca gtgggtctgg aacagattat tctctacca ttgccaacct gcaaccagaa 720

gatattgcca ctiacttttg ccaacagggt aataccttc cgtggacgtt cggaggagc 780

accaaactgg taaccaaacg ctgagcagc ccaaatttt ctgacaaaac tcacacatgc 840

ccaccgtgcc cagcacctga agccgcgggt gcaccgtcag tcttctctt cccccaaaa 900

cccaaggaca ccctcatgat ctccccgacc cctgaggtca catgctggtt ggtggacgtg 960

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 1020  
 gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 1080  
 accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggcgtacg cgtgcgcggt ctccaacaaa 1140  
 gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1200  
 caggtgtaca ccttgccccc atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc 1260  
 tgcttggtea aaggcttcta tccaagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1320  
 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc 1380

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1440  
 gtgatcatg aggtcttca caaccactac acgagaaga gcctctccct gtctccgggt 1500  
 aaatctagaa ctgtggctgc accatctgtc ttcattctcc cgccatctga tgagcagttg 1560  
 aaatctgaaa ctgcctctgt tgtgtgctg ctgaattact tctatcccag agaggccaaa 1620  
 gtacagtgga aggtggataa cgccctcaa tcgggtaact cccaggagag tgccacagag 1680  
 caggacagca aggacagcac ctacagcctc agcagcagc tgacgtgag caaagcagac 1740  
 tacgagaaac acaaagtcta cgctcgcaa gtcacccatc agggcctgag ctgcccctc 1800  
 acaaagagct tcaacagggg agagtga 1827

<210> 801

<211> 2707

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC064 comprises: G19-4 (anti-CD3) scFv, human

IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2, human IgG1 CH3,  
 human Ck(YAE), H75 linker, and Met021 (anti-c-Met)  
 scFv

<400> 801

atacactca ctataggag acccaagctt gccgcatgg aagcaccagc gcagcttctc 60  
 ttctctctgc tactctggct cccagatacc accggtgagg tccagctgca acagtctgga 120  
 cctgaactgg tgaagcctgg agcttcaatg aagatttctt gcaaggcctc tggttactca 180  
 ttcaactggct acatcgtgaa ctggctgaag cagagccatg gaaagaacct tgagtggatt 240

ggacttatta atccatacaa aggtcttact acctacaacc agaaattcaa gggcaaggcc 300  
 acattaactg tagacaagtc atccagcaca gcctacatgg agctcctcag tctgacatct 360  
 gaagactctg cagtctatta ctgtgcaaga tctgggtact atggtgactc ggactggtac 420

ttcgatgtct ggggcgcagg gaccacggtc accgtctcaa gcggtggcgg agggctctggg 480  
 ggtggcggat ccggagggtg tggctctgca caagacatcc agatgacaca gactacatcc 540  
 tcctctgtct cctctctggg agacagagtc accatcagtt gcagggcaag tcaggacatt 600  
 cgcaattatt taaactggta tcagcagaaa ccagatggaa ctgttaaact cctgatctac 660  
 tacacatcaa gattacactc aggagtccca tcaaggttca gtggcagtgg gtctggaaca 720  
  
 gattattctc teaccattgc caacctgcaa ccagaagata ttgccactta cttttgccaa 780  
 cagggttaata cgcttccgtg gacgttcggt ggaggcacca aactggtaac caaacgctcg 840  
 agcgagccca aatcttctga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 900  
 ctgggtggac cgtcagttct cctcttcccc ccaaaacca aggacaccct catgatctcc 960  
 cggacccttg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 1020  
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1080  
 cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tcctgcacca ggactggctg 1140  
 aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1200  
  
 accatctcca aagccaaagg gcagcccgga gaaccacagg tgtacacct gcccccatec 1260  
 cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatcca 1320  
 agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1380  
 cctcccgtgc tggactccga cggtccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1440  
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgagc tctgcacaac 1500  
 cactacagc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ctagaactgt ggctgcacca 1560  
 tctgtcttca tcttcccgc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg 1620  
 tgcttctga attacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaagt ggataacgcc 1680  
  
 ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgcc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 1740  
 agcctcagca gcgagctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc 1800  
 tgcaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcaca agagcttcaa caggggagag 1860  
 cagaggcaca acaattctc cctgaataca ggaactcaga tggcaggtca ttctccgaat 1920  
 tctgacatcc agatgacca gtctccatcc tcctgtctg catctgtagg agacagagtc 1980  
 accatcactt gtcgggcaag tcagagcatt aggaactatt taaattggtc tcagcaggaa 2040  
 ccagggaaag ccctaagct cctgatctat gctgcatcca gtttcaaag tgggtccca 2100  
 tcaaggttca gtggcagtgg atctgggaca gacttcattc tcaccatcag cagtctgcag 2160  
  
 cctgaagatt ttgcaactta ctactgtcaa cagagttacg ttaccccgt cactttcggc 2220  
 ggagggacca aggtggagat caaagggggt ggaggctctg gtggcgtgg ctctggcgga 2280

ggtggatccg gtggcggcgg ctctgaagtt caattgttag agtctggtgg cggctctgtt 2340  
 cagcctgggt gttctttacg tctttcttgc gctgcttccg gattcacttt ctctaagtac 2400  
 gatatgcttt gggttcgcca agctcctggt aaaggtttgg agtgggttcc ttatatctat 2460  
 cttctgggtg gccttactga gtatgctgac tccgttaaag gtcgcttcac tatctctaga 2520  
 gacaactcta agaatactct ctacttgacg atgaacagct taagggtga ggacacggcc 2580  
 gtgtattact gtgcgagacg ggctccccgg tccctttctt ttgatatctg gggccaaggg 2640

acaatggtca ccgtctaagc ggccgctcta gagggccta ttctatagtg tcacctaagt 2700  
 gctagag 2707

<210> 802

<211> 1812

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC076 comprises: OKT3 (anti-CD3) scFv, human IgG1

SCC-P hinge, human IgG1 CH2(ADCC/CDC null), human

IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 802

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 caggtccagc tgcagcagtc tgggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 120

tctgcaagg ctctggeta caccittact aggtacacga tgcactgggt aaaacagagg 180  
 cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gccgtgggta tactaattac 240  
 aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca aatcctccag cacagcctac 300  
 atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatattat 360  
 gatgatcatt actgccttga ctactggggc caaggcacca cggtcaccgt ctcaagcgggt 420  
 ggccggagggt ctgggggtgg cggatccgga ggtggtggct ctgcacaaca aattgttctc 480  
 acccagtctc cagcaatcat gtctgcatct ccaggggaga aggtcaccat gacctgcagt 540  
 gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg taccagcaga agtcaggcac ctccccaaa 600

agatggattt atgacacatc caaactgget tctggagtcc ctgctcactt caggggcagt 660  
 gggctctggga cctcttactc tctcacaatc agcggcatgg aggctgaaga tgctgccact 720  
 tattactgcc agcagtggag tagtaacca ttcacgttcc gctcggggac aaagttggaa 780  
 ataaactcga gtgagcccaa atcttctgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 840  
 cctgaagccg cgggtgcacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc 900



atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 960  
 gaggtaagt tcaactgga ctggagcggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 1020  
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag 1080

gactggctga atggcaaggc gtacgcgtgc gcggtctcca acaaagccct cccagccccc 1140  
 atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1200  
 cccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1260  
 ttctatcaa gcgacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1320  
 aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tctctacag caagctcacc 1380  
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1440  
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaata tagaactgtg 1500  
 gctgcacat ctgttctcat ctcccccca tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc 1560

tctgttgtgt gcctgctgaa ttacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg 1620  
 gataacgcc tccaatcggg taactcccag gagagtgcca cagagcagga cagcaaggac 1680  
 agcacctaca gcctcagcag cgagctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa 1740  
 gtctacgct gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac 1800  
 aggggagagt ga 1812

<210> 803

<211> 1821

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC077 comprises: HuM291 (anti-CD3) scFv, human  
 IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2(ADCC/CDC null),

human IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 803

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 caggtccage ttgtccagtc tggggctgaa gtcaagaaac ctggcggcag cgtgaaggtc 120  
 tcttcaagg ctcttggeta caccittatt agttacacga tgcatgggt aaggcagccc 180  
 cctggacagg gtctggaatg gatgggatat attaatccga gaagtgggta tactcattac 240  
 aatcagaagt taaaggacaa ggcaaacactt accgcggaca aatccgcgag cacagcctac 300  
 atggaactga gcagcctgag atctgaggac accgcagtct attactgtgc aagatcgccc 360

tactatgatt atgacggctt tgcttactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcaagc 420

ggtagcggag ggtctggggg tggcggatcc ggaggtggg gctctgcaca agatattcag 480

atgaccagct ctccatcttc cctctctgct agcgtcgggg atagggtcac cataacctgc 540

tctgccagct caagtgtaag ttacatgaac tggtagcagc agaagccagg caaagctccc 600

aagagactaa tttatgacac atccaaactg gcttctggag tcccttctag gttcagtggc 660

agtggatctg ggaccgattt caccctcaca atcagctctc tgcagccaga agatttcgcc 720

acttattact gccagcaatg gagtagtaac ccaccacgt tcggtggagg gaccaaggtg 780

gagatcaaac gaacctcgag tgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 840

tgcccagcac ctgaagccgc gggtagcaccg tcagtcttcc tcttcccc aaaccaag 900

gacaccctca tgatctccg gaccctgag gtcacatgcg tggtagtga cgtgagccac 960

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1020

acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtagcagc cctcacctc 1080

ctgaccagc actggctgaa tggcaaggcg tacgctgcg cggcttcaa caaagcctc 1140

ccagccccc tegagaaaa catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1200

tacaccctgc cccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1260

gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1320

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1380

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1440

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct cctgtctcc gggtaaatct 1500

agaactgtgg ctgaccatc tgtcttcatc ttcccgcct ctgatgagca gttgaaatct 1560

ggaactgcct ctgtgtgtg cctgctgaat tacttctatc ccagagagc caaagtacag 1620

tggaaggtgg ataacgcct ccaatcgggt aactcccagg agagtgccac agagcaggac 1680

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc gagctgacgc tgagcaaagc agactacgag 1740

aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctgcc cgtcacaaag 1800

agcttcaaca ggggagagtg a 1821

<210> 804

<211> 1821

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC093 comprises from its amino to carboxy

terminus: CRIS7 (anti-CD3) scFv, human IgG1 SCC-P

hinge, human IgG1 CH2(ADCC/CDC null), human IgG1

CH3, and human Ck(YAE)

<400> 804

atggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
caggtccagc tgggtgcagtc tgggggaggga gtgggtgcagc ctgggagggtc actgaggctg 120  
tcttgcaagg ctcttgcta caccittact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 180  
cctggaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 240

aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgagaca aatccaagag cacagccttc 300  
ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccaa 360  
gtccactatg attacaacgg gtttcttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 420  
agcgggtggcg gagggtctgg ggggtggcgga tccggagggtg gtggctctgc acaagacatc 480  
cagatgacc agtctcaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 540  
tgcagtcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc cggcaaggcc 600  
ccaaaagat ggatttatga ctatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 660  
ggcagtggtg ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 720

gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 780  
ctacaaatta cacgctcag tgagccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 840  
tgcccagcac ctgaagccgc ggggtgcaccg tcagtcttcc tcttcccc aaaceccaag 900  
gacaccctca tgatctccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtgggga cgtgagccac 960  
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggagggtgca taatgccaag 1020  
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1080  
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggcg tacgcgtgcg cggctcctcaa caaagcctc 1140  
ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1200

tacacctgc cccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg 1260  
gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1320  
aacaactaca agaccagcc tccctgctg gactccgag gctccttctt cctctacagc 1380  
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1440  
catgaggctc tgcacaacca ctacagcag aagacctct ccctgtctcc gggtaaatct 1500  
agaaactggt ctgcaccatc tgtcttctc ttcgcccat ctgatgagca gttgaaatct 1560  
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat tacttctatc ccagagagc caaagtacag 1620

tggaaggtgg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg agagtccac agagcaggac 1680  
  
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc gagctgacgc tgagcaaagc agactacgag 1740  
 aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaag 1800  
 agcttcaaca ggggagagtg a 1821  
 <210> 805  
 <211> 1773  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> TSC094 comprises: OKT3-M (Micromet variant  
         anti-CD3) scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human IgG1  
         CH2(ADCC/CDC null), human IgG1 CH3, human Ck(YAE)  
 <400> 805  
 atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
  
 gatatcaaac tgcagcagtc aggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 120  
 tcttgaaga ctcttgcta cacctttact aggtacacga tgcactgggt aaaacagagg 180  
 cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gccgtgggta tactaattac 240  
 aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca aatcctccag cacagcctac 300  
 atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatattat 360  
 gatgatcatt actgccctga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctcagtc 420  
 gaaggtggaa gtggaggttc tgggtggaagt ggaggttcag gtggagtcca cgacattcag 480  
 ctgaccagct ctccagcaat catgtctgca tctccagggg agaaggtcac catgacctgc 540  
  
 agagccagtt caagtgtgaa ttacatgaac tggtagcagc agaagtcagg cacctcccc 600  
 aaaagatgga tttatgacac atccaaagtg gcttctggag tcccttatcg ctctcagtcg 660  
 agtgggtctg ggacctcata ctctctcaca atcagcagca tggaggctga agatgctgcc 720  
 acttattact gccaacagtg gagtagctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 780  
 acatgccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagttt cctcttcccc 840  
 ccaaaacca aggacacct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtgggtggtg 900  
 gacgtgagcc acgaagacc tgaggtaag ttaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 960  
 cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1020  
  
 gtctcaccg tctgcacca ggactggctg aatggcaagg cgtacgcgtg cgcggtctcc 1080

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1140  
 gaaccacagg tgtacacct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1200  
 ctgacctgcc tggtaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1260  
 gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1320  
 ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1380  
 tgctccgtga tgcatgagge tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1440  
 ccgggtaaat ctagaactgt ggctgcacca tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag 1500

cagttgaaat ctggaactgc ctctgttg tgctgtctga attacttcta tcccagagag 1560  
 gccaaagtac agtggaaagt ggataacgcc ctccaatcgg gtaactcca ggagagtgcc 1620  
 acagagcagg acagcaagga cagcacctac agcctcagca gcgagctgac gctgagcaaa 1680  
 gcagactacg agaaacaaa agtctacgcc tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg 1740  
 cccgtcacia agagcttcaa caggggagag tga 1773

<210> 806

<211> 1821

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC095 comprises: BMA031 (anti-TCR) scFv, human

IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2(ADCC/CDC null),

human IgG1 CH3, human Ck(YAE)

<400> 806

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 ggacaggtcc aactagtcca gtctggagca gaggtaaga agcctgggag ctcagtgaag 120  
 gtttctgca agccttccg atataattc actagctatg ttatgcaact ggtgaagcag 180  
 gcacctggcc aggggctcga gtggattgga tatattaatc cttacaatga tgttactaag 240  
 tacaatgaga agttcaaagg caaggccaca cttacggccg acgagtccac taatacagcc 300  
 tacatggagc tgagcagcct gagatctgag gacactgcgg tcattactg tgcaagaggg 360  
 agctactatg attacgacgg gtttgtttac tggggccaag gtaccctggt caccgtctca 420  
  
 agcgggtggcg gagggctctgg ggggtggcga tccggaggtg gtggctctgc acaagatc 480  
 catgagacc aatctccatc gacctgagt gcatctgtcg gggacagagt caccatgacc 540  
 tgcaagtcca cctcaagtgt aagttacatg cactggtatc agcagaagcc cgggaaggct 600  
 cccaaaagat ggatctatga cacatcaaaa ctggcttctg gactccctgc gcgcttcatt 660

ggcagtggtg ctgggaccga gttcacgctc acaatcagca gcctgcagcc agatgatttc 720  
gctacgtatt actgccagca gtggagtagt aaccgctca cgttcggtgg aggtaccaag 780  
gtcgagatta aatcctcgag tgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgcccaccg 840  
tgcccagcac ctgaagccgc ggggtgcaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag 900

gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 960  
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1020  
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacgctc 1080  
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggcg tacgctgcg cggctcctca caaagccctc 1140  
ccagccccc tggagaaaac catctccaaa gccaaaggcg agccccgaga accacaggtg 1200  
tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg 1260  
gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1320  
aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1380

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1440  
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct cctgtctcc gggtaaatct 1500  
agaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgcct ctgatgagca gttgaaatct 1560  
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat tacttctatc ccagagagcg caaagtacag 1620  
tggaaagtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtccac agagcaggac 1680  
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc gagctgacgc tgagcaaagc agactacgag 1740  
aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaag 1800  
agcttcaaca ggggagagtg a 1821

<210> 807

<211> 1836

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC096 comprises: HD37 (anti-CD19) scFv, human

IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2 (ADCC/CDC null),

human IgG1 CH3, human Ck(YAE)

<400> 807

atggaagcac cagcgcagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120  
atctcctgca agccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagttattt gaactgttac 180

caacagattc caggacagcc acccaaacct ctcactatg atgcatccaa tctagittct 240

gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300

ctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg 420

tgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480

ctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540

atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttgccct 600

ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaaggta aagccactct gactgcagac 660

gaatctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720

tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780

tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagtgagc ccaaatcttc tgacaaaact 840

cacacatgcc caccgtgcc agcactgaa gccgcgggtg caccgtcagt ctctctctc 900

ccccaaaac ccaaggacac cctcatgac tcccggacc ctgaggtcac atgcgtggtg 960

gtggactga gccacgaaga ccctgaggtc aagtccaact ggtactgga cggcgtggag 1020

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gacagtaga acagcacgta ccgtgtggtc 1080

agcgtctca ccgtctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgcggtc 1140

tccaacaag cctcccagc ccccatcgag aaaacctct ccaaagccaa agggcagccc 1200

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1260

agcctgacct gctggtcaa aggttctat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1320

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1380

ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtctc 1440

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1500

tctccggta aatctagaac tgtggctgca ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat 1560

gagcagttga aatctggaac tgctctgtt gtgtgcctgc tgaattactt ctatccaga 1620

gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac gcctccaat cgggtaactc ccaggagagt 1680

gccacagagc aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcgagct gacgtgagc 1740

aaagcagact acgaaaaca caaagtctac gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc 1800

tcgcccgtca caaagagctt caacagggga gactga 1836

<210> 808

<211> 1812

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC097 comprises: 4C04 (anti-RON) scFv, human IgG1

SCC-P hinge, human IgG1 CH2(ADCC/CDC null), human

IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 808

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacattcaga tgaccagtc tctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 120

atcacatgcc tggcaagtc gaccattggt acatggttag catggtatca gcagaaacca 180

gggaaatctc ctcagctctt gatttatgct gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca 240

aggttcagtg ctagtggatc tggcacaaaa ttttctttca agatcgacag cctacagtct 300

gaagattttg taagttatta ctgtcaacaa ctttacaata ctccgtggac gttcgggtgga 360

ggcaccaagc tggaaatcaa aggtggcggg ggctctggcg gaggtggatc cgggtggcggc 420

ggctctcaga tccagctgca gcagctgga cctgagctgg tgaagcctgg gacttcagtg 480

aagatatacct gcaaggcttc tgactacaca ctcaactgact tctatatgaa ctgggtgagg 540

cagaagcctg gacagggact tgagtggatt gggaggattt atcctggaac cgataaaact 600

agatacaatg agaaattcag ggacaaggcc atactgaccg tggacacgtc ctccagcaca 660

gcctacatgc agctcagcag cctgacatca gaggacactg ctgtctatct ctgtgcaaga 720

tccgcctact atggtaacta cgttgctatg gactactggg gtcaaggaac ctcagtcacc 780

gtctctcga gtgagcccaa atcttctgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 840

cctgaagccg cgggtgcacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc 900

atgatctccc ggaccctga ggtccatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 960

gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 1020

cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag 1080

gactggctga atggcaaggc gtacgcgtgc gcggtctcca acaaagccct cccagccccc 1140

atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1200

ccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaagcc 1260

ttctatcaa gcgacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1320

aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac ggctcttct tctctacag caagctcacc 1380

gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1440

ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaatc tagaactgtg 1500



gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcc tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc 1560  
 tctgtttgtg gcctgctgaa ttacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg 1620  
 gataacgccc tccaatcggg taactcccag gagagtgcc aagagcagga cagcaaggac 1680  
 agcacctaca gcctcagcag cgagctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa 1740  
 gtctacgctt gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac 1800  
 aggggagagt ga 1812

<210> 809

<211> 1608

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<

223> Bispecific T-Cell Engaging molecule (BiTE) known

as bsc19x3

<400> 809

aagcttgccg ccatgggatg gagctgtatc atcctcttct tggtagcaac agctacaggt 60  
 gtccactccg actacaaaga tgatgacgat aaggatatcc agctgacca gtctccagct 120  
 tctttggctg tgtctctagg gcagagggcc accatctcct gcaagggcag ccaaagtgtt 180  
 gattatgatg gtgatagtta tttgaactgg taccaacaga ttccaggaca gccacccaaa 240  
 ctctcatct atgatgcatc caatctagtt tctgggatcc caccaggtt tagtggcagt 300  
 gggctctggga cagacttacc cctcaacatc catcctgtgg agaaggtgga tgctgcaacc 360

tatcactgtc agcaaagtac tgaggatccg tggacgttcg gtggaggac caagctcgag 420  
 atcaaaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tcaggtgcag 480  
 ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag 540  
 gcttctggct atgcattcag tagctactgg atgaactggg tgaagcagag gcctggacag 600  
 ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct ggagatggtg atactaacta caatggaaag 660  
 ttcaagggtg aagccactct gactgcagac gaatcctcca gcacagccta catgcaactc 720  
 agcagcctag catctgagga ctctgcggtc tatttctgtg caagacggga gactacgacg 780  
 gtaggccgtt attactatgc tatggactac tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 840

tccggagggtg gtggatccga tatcaactg cagcagtcag gggctgaact ggcaagacct 900  
 ggggcctcag tgaagatgct ctgcaagact tctggctaca cctttactag gtacacgatg 960  
 cactgggtaa aacagaggcc tggacagggt ctggaatgga ttggatacat taatcctagc 1020  
 cgtggttata ctaattacaa tcagaagttc aaggacaagg ccacattgac tacagacaaa 1080

tctccagca cagcctacat gcaactgagc agcctgacat ctgaggactc tgcagictat 1140  
 tactgtgcaa gatattatga tgatcattac tgccttgact actggggcca aggcaccact 1200  
 ctcacagtct cctcagtcga aggtggaagt ggaggttctg gtggaagtgg aggttcaggt 1260  
 ggagtcgacg acattcagct gaccctgctt ccagcaatca tgtctgcatc tccaggggag 1320

aaggtcacca tgacctgcag agccagttca agtctaagtt acatgaactg gtaccagcag 1380  
 aagtcaggca cctcccccaa aagatggatt tatgacacat ccaaagtggc tcttgagtc 1440  
 cttatcgct tcagtggcag tgggtctggg acctcact ctctcacaat cagcagcatg 1500  
 gaggctgaag atgctgccac ttattactgc caacagtgga gtagtaacc gctcacgttc 1560  
 ggtgctggga ccaagctgga gctgaaacat catcaccatc atcattag 1608

<210> 810

<211> 859

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC038 comprises: G19-4 (anti-CD3) scFv, human

IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2, human IgG1 CH3,

human Ck(YAE), H75 linker and 3D1 (anti-CD86) scFv

<400> 810

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 115 120 125  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr  
 130 135 140  
 Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile  
 145 150 155 160  
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln  
 165 170 175  
 Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg  
 180 185 190  
 Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
 195 200 205  
 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr  
 210 215 220  
 Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly  
 225 230 235 240  
 Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys  
 245 250 255  
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
 260 265 270  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 275 280 285  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 290 295 300  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 305 310 315 320  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 325 330 335  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 340 345 350  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile





850 855

<210> 811

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC039 comprises from its amino to carboxyl terminus: BMA031 (anti-TCR) scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human

Ck(YAE)

<400> 811

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro



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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 435 440 445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 450 455 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg  
 465 470 475 480

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 485 490 495

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr  
 500 505 510

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 515 520 525

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 530 535 540

Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 545 550 555 560

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 565 570 575

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 580 585

<210> 812

<211> 586

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> polypeptide TSC041 comprises from its amino to  
 carboxy terminus: CRIS7 (anti-CD3) scFv, human  
 IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2, human IgG1 CH3,  
 and human Ck(YAE)

<400> 812



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



Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe  
 500 505 510

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 515 520 525

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 530 535 540

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 545 550 555 560

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 565 570 575

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 580 585

<210> 813

<211> 570

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC043 comprises from its amino to carboxy

terminus: OKT3-M (Micromet variant anti-CD3, see  
 also US 7,635,472) scFv, human IgG1 SCC-P hinge,  
 human IgG1 CH2, human IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 813

Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly  
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser  
 130 135 140

Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys  
 145 150 155 160

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser  
 165 170 175

Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser  
 180 185 190

Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser  
 195 200 205

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

Gln Gln Trp Ser Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
 225 230 235 240

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

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 260 265 270

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 275 280 285

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 290 295 300

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 305 310 315 320

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

325                                      330                                      335  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 340                                      345                                      350  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
  
 355                                      360                                      365  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 370                                      375                                      380  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 385                                      390                                      395                                      400  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 405                                      410                                      415  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
  
 420                                      425                                      430  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 435                                      440                                      445  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser  
 450                                      455                                      460  
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 465                                      470                                      475                                      480  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe  
  
 485                                      490                                      495  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 500                                      505                                      510  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 515                                      520                                      525  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 530                                      535                                      540  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
  
 545                                      550                                      555                                      560  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 565                                      570

<210> 814

<211> 584

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC049 comprises from its amino to carboxy terminus: HD37 (anti-CD19) scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2(ADCC/CDC null), human IgG1 CH3, and human IgG1 CH1

<400> 814

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1                    5                    10                    15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
                   20                    25                    30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro  
                   35                    40                    45

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

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

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly  
                   100                    105                    110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln  
                   115                    120                    125

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser  
                   130                    135                    140

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp  
 145                    150                    155                    160

Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly  
                   165                    170                    175

Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys  
 180 185 190

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met  
 195 200 205

Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala  
 210 215 220

Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
 225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser  
 245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 260 265 270

Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 340 345 350

Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 370 375 380

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro





1                    5                    10                    15  
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met  
                          20                    25                    30  
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr  
                          35                    40                    45  
 Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
                          50                    55                    60  
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu  
 65                    70                    75                    80  
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr  
                          85                    90                    95  
 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Asp Gly Gly Gly Ser Gly  
                          100                    105                    110  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln Ala Tyr Leu Gln Gln  
                          115                    120                    125  
 Ser Gly Ala Glu Ser Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys  
                          130                    135                    140  
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys  
 145                    150                    155                    160  
 Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly  
                          165                    170                    175  
 Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu  
                          180                    185                    190  
 Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu  
                          195                    200                    205  
 Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Val Val Tyr Tyr  
                          210                    215                    220  
 Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val  
                          225                    230                    235                    240  
 Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys  
                          245                    250                    255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu  
 260 265 270  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 275 280 285  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 290 295 300  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 305 310 315 320  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 325 330 335  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala  
 340 345 350  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 355 360 365  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 370 375 380  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 385 390 395 400  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 405 410 415  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 420 425 430  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 435 440 445  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 450 455 460  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala  
 465 470 475 480  
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser  
 485 490 495  
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe



85 90 95  
 Val Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln  
 115 120 125  
 Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr  
 130 135 140  
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Ser  
 145 150 155 160  
 Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly  
 165 170 175  
 Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Arg  
 180 185 190  
 Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu  
 195 200 205  
 Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr  
 210 215 220  
 Trp Ser Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser  
 225 230 235 240  
 Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
 245 250 255  
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 260 265 270  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 275 280 285  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 290 295 300  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 305 310 315 320  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 325 330 335

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys  
 340 345 350

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 355 360 365

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 370 375 380

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 385 390 395 400

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 405 410 415

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 420 425 430

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 435 440 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 450 455 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly  
 465 470 475 480

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly  
 485 490 495

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 500 505 510

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 515 520 525

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 530 535 540

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val  
 545 550 555 560

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val  
 565 570

<210> 817

<211> 580

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC052 comprises from its amino to carboxy terminus: 5D5 (anti-cMet) scFv, human IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2(ADCC/CDC null), human IgG1 CH3, and human IgG1 CH1

<400> 817

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

180 185 190  
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Arg Ser Ser Asn Thr Ala Tyr  
 195 200 205  
 Met Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ala Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 210 215 220  
 Ala Thr Tyr Gly Ser Tyr Val Ser Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
  
 225 230 235 240  
 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr  
 245 250 255  
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser  
 260 265 270  
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 275 280 285  
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
  
 290 295 300  
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 305 310 315 320  
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
 325 330 335  
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr  
 340 345 350  
 Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
  
 355 360 365  
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 370 375 380  
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 385 390 395 400  
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 405 410 415  
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
  
 420 425 430

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

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

545 550 555 560  
 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val  
 565 570 575

Asp Lys Lys Val  
 580

<210> 818

<211> 588

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC053 comprises from its amino to carboxy  
 terminus: G19-4 (anti CD3) scFv, human IgG1 SCC-P  
 hinge, human IgG1 CH2(ADCC/CDC null), human IgG1  
 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 818

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



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



Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala  
 515 520 525  
 Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys  
 530 535 540  
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp  
 545 550 555 560  
 Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu  
 565 570 575

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 580 585

<210> 819

<211> 853

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC064 comprises from its amino to carboxy  
 terminus: G19-4 (anti-CD3) scFv, human IgG1 SCC-P  
 hinge, human IgG1 CH2, human IgG1 CH3, human  
 Ck(YAE), H75 linker, and Met021 (anti-c-Met) scFv

<400> 819

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

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr  
 20 25 30

Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp  
 100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr  
 130 135 140

Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile  
 145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln  
 165 170 175

Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg  
 180 185 190

Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
 195 200 205

Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr  
 210 215 220

Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly  
 225 230 235 240

Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys  
 245 250 255

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
 260 265 270

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 275 280 285

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
 290 295 300

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 305 310 315 320

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 325 330 335

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu



Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn  
 595 600 605  
 Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val  
 610 615 620  
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Asn  
 625 630 635 640  
 Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu  
 645 650 655  
  
 Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser  
 660 665 670  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln  
 675 680 685  
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Val Thr Pro  
 690 695 700  
 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly  
 705 710 715 720  
  
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 725 730 735  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 740 745 750  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr  
 755 760 765  
 Asp Met Leu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 770 775 780  
  
 Ser Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Leu Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val  
 785 790 795 800  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 805 810 815  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 820 825 830  
 Ala Arg Arg Ala Pro Arg Ser Leu Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly



Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser

145 150 155 160

Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

210 215 220

Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu

225 230 235 240

Ile Asn Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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



385                    390                    395                    400  
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

                         405                    410                    415  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
                          420                    425                    430

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
                          435                    440                    445

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
                          450                    455                    460

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

465                    470                    475                    480  
 Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys

                         485                    490                    495  
 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg

                         500                    505                    510  
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

                         515                    520                    525  
 Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser

                         530                    535                    540  
 Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys

545                    550                    555                    560  
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr

                         565                    570                    575  
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

580

<210> 821

<211> 586

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC077 comprises: HuM291 (anti-CD3) scFv, human

IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2(ADCC/CDC null),  
human IgG1 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 821

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

225                    230                    235                    240  
 Glu Ile Lys Arg Thr Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
  
                          245                    250                    255  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val  
                          260                    265                    270  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
                          275                    280                    285  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
                          290                    295                    300  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
  
 305                    310                    315                    320  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
                          325                    330                    335  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala  
                          340                    345                    350  
 Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
                          355                    360                    365  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
  
                          370                    375                    380  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 385                    390                    395                    400  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
                          405                    410                    415  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
                          420                    425                    430  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
  
                          435                    440                    445  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
                          450                    455                    460  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser  
 465                    470                    475                    480

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 485 490 495

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe  
 500 505 510

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 515 520 525

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 530 535 540

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 545 550 555 560

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 565 570 575

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 580 585

<210> 822  
 <211> 586  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> TSC093 comprises from its amino to carboxy  
 terminus: CRIS7 (anti-CD3) scFv, human IgG1 SCC-P  
 hinge, human IgG1 CH2(ADCC/CDC null), human IgG1  
 CH3, and human Ck(YAE)

<400> 822

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60



305                    310                    315                    320  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
                                  325                    330                    335  
  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala  
                                  340                    345                    350  
 Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
                                  355                    360                    365  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
                                  370                    375                    380  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 385                    390                    395                    400  
  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
                                  405                    410                    415  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
                                  420                    425                    430  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
                                  435                    440                    445  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
                                  450                    455                    460  
  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser  
 465                    470                    475                    480  
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
                                  485                    490                    495  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe  
                                  500                    505                    510  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
                                  515                    520                    525  
  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
                                  530                    535                    540  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 545                    550                    555                    560

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 565 570 575

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 580 585

<210> 823

<211> 570

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC094 comprises from its amino to carboxy  
 terminus: OKT3-M (Micromet variant anti-CD3) scFv,  
 human IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2(ADCC/CDC  
 null), human IgG1 CH3, human Ck(YAE)

<400> 823

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly  
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser  
 130 135 140

Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys  
 145                      150                      155                      160

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser  
                                  165                      170                      175

Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser  
                                  180                      185                      190

Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser  
                                  195                      200                      205

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

Gln Gln Trp Ser Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
 225                      230                      235                      240

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val  
                                  245                      250                      255

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
                                  260                      265                      270

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
                                  275                      280                      285

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
                                  290                      295                      300

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 305                      310                      315                      320

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala  
                                  325                      330                      335

Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
                                  340                      345                      350

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
                                  355                      360                      365

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
                                  370                      375                      380

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





<400> 824

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

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

Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
 245 250 255

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val  
 260 265 270

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 275 280 285

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 290 295 300

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 305 310 315 320

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 325 330 335

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala  
 340 345 350

Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 355 360 365

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 370 375 380

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 385 390 395 400

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 405 410 415

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 420 425 430

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 435 440 445

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 450 455 460

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser  
 465 470 475 480

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

485 490 495  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe  
 500 505 510

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

515 520 525  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 530 535 540

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 545 550 555 560

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 565 570 575

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 580 585

<210> 825

<211> 591

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC096 comprises: HD37 (anti-CD19) scFv, human  
 IgG1 SCC-P hinge, human IgG1 CH2 (ADCC/CDC null),  
 human IgG1 CH3, human Ck(YAE)

<400> 825

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

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro  
 50 55 60

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

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr  
                     85                    90                    95  
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly  
                     100                    105                    110  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln  
                     115                    120                    125  
 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser  
                     130                    135                    140  
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp  
                     145                    150                    155                    160  
 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly  
                     165                    170                    175  
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys  
                     180                    185                    190  
 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met  
                     195                    200                    205  
 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala  
                     210                    215                    220  
 Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
                     225                    230                    235                    240  
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser  
                     245                    250                    255  
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
                     260                    265                    270  
 Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
                     275                    280                    285  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
                     290                    295                    300  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
                     305                    310                    315                    320  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr



Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 580 585 590

<210> 826

<211> 583

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC097 comprises from its amino to carboxy

terminus: 4C04 (anti-RON) scFv, human IgG1 SCC-P

hinge, human IgG1 CH2(ADCC/CDC null), human IgG1

CH3, and human Ck(YAE)

<400> 826

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

1 5 10 15

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Asp Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Gln Gln

115 120 125

Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Ser Cys

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly  
 165 170 175

Thr Asp Lys Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe Arg Asp Lys Ala Ile Leu  
 180 185 190

Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu  
 195 200 205

Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr  
 210 215 220

Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr  
 225 230 235 240

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
 245 250 255

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 260 265 270

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 275 280 285

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
 290 295 300

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 305 310 315 320

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 325 330 335

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val  
 340 345 350

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 355 360 365

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 370 375 380

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 385 390 395 400

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



405 410 415  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

420 425 430  
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 435 440 445

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 450 455 460

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

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys  
 485 490 495

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg  
 500 505 510

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn  
 515 520 525

Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser  
 530 535 540

Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys  
 545 550 555 560

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr  
 565 570 575

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 580

<210> 827

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Bispecific T-Cell Engaging molecule (BiTE) known

as bsc19x3

<400> 827

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro

1                    5                    10                    15  
 Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys  
                          20                    25                    30  
 Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr  
                          35                    40                    45  
 Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser  
                          50                    55                    60  
 Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly  
 65                    70                    75                    80  
 Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala  
                          85                    90                    95  
 Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly  
                          100                    105                    110  
 Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
                          115                    120                    125  
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu  
                          130                    135                    140  
 Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly  
 145                    150                    155                    160  
 Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly  
                          165                    170                    175  
 Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr  
                          180                    185                    190  
 Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu  
                          195                    200                    205  
 Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp  
                          210                    215                    220  
 Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg  
                          225                    230                    235                    240  
 Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val  
                          245                    250                    255

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala  
 260 265 270  
 Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser  
 275 280 285  
 Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro  
 290 295 300  
 Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr  
 305 310 315 320  
 Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp  
 325 330 335  
 Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu  
 340 345 350  
 Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys  
 355 360 365  
 Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu  
 370 375 380  
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp  
 385 390 395 400  
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly  
 405 410 415  
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met  
 420 425 430  
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr  
 435 440 445  
 Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser  
 450 455 460  
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu  
 465 470 475 480  
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr  
 485 490 495  
 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys His His His His His His

500 505 510

<210> 828

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> VH region of BMA031 (anti-TCR) scFv

<400> 828

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

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

20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 829

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> VL region of BMA031 (anti-TCR) scFv

<400> 829

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

1                    5                    10                    15

Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser

                         20                    25                    30

Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp

                         35                    40                    45

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

                         50                    55                    60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65                    70                    75                    80

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

                         85                    90                    95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser

                         100                    105                    110

<210> 830

<211> 246

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> BMA031 scFv

<400> 830

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

1                    5                    10                    15

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

                         20                    25                    30

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

                         35                    40                    45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

                         50                    55                    60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65                    70                    75                    80

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



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

85 90 95  
 Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 832

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> OKT3-M Linker

<400> 832

Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly  
 1 5 10 15

Val Asp

<210> 833

<211> 94

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> VL region of OKT3-M (anti-CD3) scFv

<400> 833

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

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

20 25 30  
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr  
 35 40 45

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

<210> 834

<211> 231

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> OKT3-M scFv

<400> 834

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

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



Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser

130 135 140

Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys

145 150 155 160

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser

165 170 175

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

180 185 190

Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser

195 200 205

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

210 215 220

Gln Gln Trp Ser Ser Ser Ser

225 230

<210> 835

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> VH region of HuM291 (anti-CD3) scFv

<400> 835

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80



<400> 837

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gln Lys Leu  
 50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser  
 130 135 140

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys  
 145 150 155 160

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro  
 165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser  
 180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys  
 210 215 220

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val  
 225 230 235 240

Glu Ile Lys Arg Thr Ser Ser

245

<210> 838

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated human Ck DAE

<400> 838

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35                    40                    45

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

50                    55                    60

Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

100                    105

<210> 839

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated human Ck MAE

<400> 839

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

1                    5                    10                    15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Met Phe Tyr

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

<210> 840

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated human Ck SAE

<400> 840

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

<210> 841

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated human FAE

<400> 841

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

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

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

<210> 842

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated Ck L29E

<400> 842

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

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

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

100 105

<210> 843

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated Ck L29K

<400> 843

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

<210> 844

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220>

<223> mutated CH1 V68E

<400> 844

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

Lys Val

<210> 845

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated CH1 V68K

<400> 845

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





<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CH3-CH1 linker

<400> 849

Ser Ser Leu Asn Thr Pro Asn Ser

1                    5

<210> 850

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CH3-Ck linker

<400> 850

Gly Gly Gly Ser Arg

1                    5

<210> 851

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CH3-Ck linker

<400> 851

Ser Tyr Ser Pro Asn Ser Arg

1                    5

<210> 852

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CH3-Ck linker

<400> 852

Ser Ser Leu Asn Thr Pro Asn Ser Arg

1                    5

<210> 853

<211> 1806

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC145 (Cris7 scFv-hinge-CH2-CH3-GGGSS linker-CH1)

<400> 853

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt        60

caggtccagc tgggtgcagtc tggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg        120

tctctcaagg ctcttgcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc        180

cctggaaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac        240

aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc        300

ctgcagatgg acagcctgag gcccaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccaaa        360

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct        420

agcgggtggcg gagggctctgg ggggtggcgga tccggagggt gtggctctgc acaagacatc        480

cagatgacct agtctcaaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc        540

tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc cggcaaggcc        600

cccaaaagat ggatttatga ctatccaaa ctggcttctg gagtcctgc tcgcttcagt        660

ggcagtggtt ctgggaccga ctatacctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc        720

gccacttatt actgccagca gtggagtctg aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag        780

ctacaaatta cacgctcgag tgagccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg        840

tgcccagcac ctgaagccgc ggggtgcaccg tcagtcttcc tcttcccc aaacccaag        900

gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac        960

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag        1020

acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc        1080

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggcg tacgcgtgcg cggctcctcaaa caaagcctc        1140

ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg        1200

tacaccctgc cccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg        1260

gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag        1320

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1380  
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1440  
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc ggggtggcggga 1500  
 ggctcctcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcacccctc ctccaagagc 1560

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtaagg actacttccc cgagccggtg 1620  
 acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 1680  
 cagtctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgcctccag cagcttgggc 1740  
 acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 1800  
 gtttga 1806

<210> 854

<211> 1809

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC146 (Cris7 scFv-hinge-CH2-CH3-SYSPNS  
 linker-CH1)

<400> 854

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 caggtccagc tgggtgcagtc tggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 120  
 tcctgcaagg ctcttggeta caccittact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 180  
 cctggaaagg gtctggaatg gattggatac attaataccta gcagtgctta tactaattac 240  
 aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 300  
 ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 360  
 gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 420

agcgggtggcg gagggctctgg ggggtggcggga tccggagggt gtggctctgc acaagacatc 480  
 cagatgacc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 540  
 tgcagtcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc cggaaggcc 600  
 cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 660  
 ggacgtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 720  
 gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 780  
 ctacaaatta cacgctcag tgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 840

tgcccagcac ctgaagccgc gggcgcaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag 900  
 gacacctca tgatctccc gaccttgag gtcacatgcg tggcgggga cgtgagccac 960  
 gaagacctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1020  
 acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggcagcgt cctcacctc 1080  
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggcg tacgctgcg cggctccaa caaagccctc 1140  
 ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1200  
 tacacctgc cccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1260  
  
 gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1320  
 aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1380  
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1440  
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct cctgtctcc gggtagtac 1500  
 agcccgaact ctgcctcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctctccaag 1560  
 agcacctctg ggggcacagc gccctgggc tgctgtgca aggactactt ccccagccg 1620  
 gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggtgtc 1680  
  
 ctacagtct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 1740  
 ggcaccaga cctacatctg caactgaaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 1800  
 aaagtttga 1809  
 <210> 855  
 <211> 1815  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> TSC147 (Cris7 scFv-hinge-CH2-CH3-SSLNTPNS  
 linker-CH1)  
 <400> 855  
 atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccacggg 60  
 caggtccagc tggcgcagtc tggggcgga gtggtgcagc ctggcggtc actgaggctg 120  
  
 tctgcaagg ctctggcta cactttact agatctacga tgcactgggt aaggcagccc 180  
 cctggaaagg gtctggaatg gattggatac attaactcta gcagtgtta tactaattac 240  
 aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 300  
 ctgcagatgg acagcctgag gcccaggac accggcgtct atttctgtc acggccccc 360  
 gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 420

agcggtagcg gaggtctgg gggtagcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 480  
cagatgacc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt cacatgacc 540

tgcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc cggcaaggcc 600  
cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 660  
ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 720  
gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 780  
ctacaaatta cacgctcagc tgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 840  
tgcccagcac ctgaagcccg gggtagcccg tcagtcttcc tcttccccc aaaaccaag 900  
gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tggtagtga cgtgagccac 960

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1020  
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtagcgt cctcacctc 1080  
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggcg tacgcgtgcg cggctcctca caaagcctc 1140  
ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa gccaaaggc agccccgaga accacaggtg 1200  
tacaccctgc cccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg 1260  
gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1320  
aacaactaca agaccagcc tcccgctg gactccgac gctccttctt cctctacagc 1380

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1440  
catgaggctc tgcacaacca ctacacgag aagagcctct cctgtctcc gggttcttcc 1500  
ctgaatacac cgaactctgc ctccaacag gcccctcgg tcttccccct ggcaccctcc 1560  
tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttccc 1620  
gagccggtga cgtgtctgtg gaactcagc gcctgacca gcggcgtgca caccttccc 1680  
gctgtcttac agtctcagg actctactcc ctcagcagc tggtagcct gccctccagc 1740  
agcttgggca cccagacct catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 1800

gacaagaaag tttga 1815

<210> 856  
<211> 1842  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220>  
<223> TSC148 (HD37 scFv-hinge-CH2-CH3-GGSR linker-Ck)  
<400> 856

atggaagcac cagcgacgct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120  
 atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagtattt gaactggtag 180  
 caacagattc caggacagcc acccaaacctc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct 240  
  
 gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300  
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360  
 acgttcgggt gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg 420  
 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480  
 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540  
 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct 600  
 ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggta aagccactct gactgcagac 660  
  
 gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720  
 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780  
 tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagtgage ccaaatcttc tgacaaaact 840  
 cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa gccgcgggtg caccgtcagt ctctctctc 900  
 cccccaaaac ccaaggacac cctcatgac tcccggacc ctgaggtcac atgcgtggtg 960  
 gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagtccaact ggtacgtgga cggcgtggag 1020  
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1080  
  
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgcggtc 1140  
 tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1200  
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1260  
 agcctgacct gcctggtcaa aggttctat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1320  
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1380  
 ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtctc 1440  
 tcatgctccg tgatgatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctcctg 1500  
  
 tctccgggtg gcggaggctc caggactgtg gctgcacat ctgtcttcat ctccccca 1560  
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa ttacttctat 1620  
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgcc tccaatcggg taactcccag 1680  
 gagagtgcca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag cgagctgacg 1740  
 ctgagcaaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgctt gcgaagtac ccatcagggc 1800  
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt ga 1842

<210> 857

<211> 1848

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC149 (HD37 scFv-hinge-CH2-CH3-SYSPNSR linker-Ck)

<400> 857

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt      60
gacattgtgc tgacceaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc      120
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagtattt gaactggtac      180
caacagattc caggacagcc acccaaaact ctcatctatg atgcatcaa tctagtttct      240
gggatcccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat      300
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg      360

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg      420
tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg      480
cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg      540
atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct      600
ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaaggta aagccactct gactgcagac      660
gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc      720
tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac      780

tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagtgagc ccaaacttc tgacaaaact      840
cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa gccgcgggtg caccgtcagt ctctctcttc      900
ccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggacc ctgaggtcac atgcgtggtg      960
gtggactgta gccacgaaga cctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag      1020
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc      1080
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgcggtc      1140
tccaacaaag cctcccagc ccccatcgag aaaacatct ccaaagccaa agggcagccc      1200

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc      1260
agcctgacct gcctggtcaa aggettctat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc      1320
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggtcc      1380
ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc      1440

```



tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctcctg 1500  
 tctccgggta gttacagccc gaactctagg actgtggctg caccatctgt cttcatcttc 1560  
 ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaattac 1620  
  
 ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgcctcca atcgggtaac 1680  
 tcccaggaga gtgccacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcgag 1740  
 ctgacgctga gcaaagcaga ctacagaaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 1800  
 cagggcctga gctcgcctgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtga 1848  
  
 <210> 858  
 <211> 1854  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> TSC150 (HD37 scFv-hinge-CH2-CH3-SSLNTPNSR  
       linker-Ck)  
 <400> 858  
  
 atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
  
 gacattgtgc tgacceaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120  
 atctctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagtattt gaactggtac 180  
 caacagattc caggacagcc acccaaacct ctcatctatg atgcatcaa tctagtttct 240  
 gggatccca cagggttag tggcagtggt tctgggacag acttaccct caacatccat 300  
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360  
 acgttcggtg gaggcaccaa gctgaaaac aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg 420  
 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480  
  
 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540  
 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct 600  
 ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggtg aagccactct gactgcagac 660  
 gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720  
 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggcctgt attactatgc tatggactac 780  
 tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagtgagc ccaaatcttc tgacaaaact 840  
 cacacatgcc caccgtgecc agcacctgaa gccgcgggtg caccgtcagt ctctctcttc 900  
  
 ccccaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggacc ctgaggtcac atgcgtggtg 960

gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 1020  
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1080  
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgcggtc 1140  
 tccaacaaag ccctcccage ccccatcgag aaaacatct ccaaagccaa agggcagccc 1200  
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1260  
 agcctgacct gcctggtaa aggtttctat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1320

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1380  
 ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1440  
 tcatgctcgg tgatgatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctcctg 1500  
 tctccgggtt ctccctgaa tacaccgaac tctaggactg tggctgcacc atctgtcttc 1560  
 atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 1620  
 aattacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 1680  
 ggtaactccc aggagagtgc cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 1740

agcgagctga cgctgagcaa agcagactac gagaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 1800  
 acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtga 1854

<210> 859

<211> 581

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC145 (Cris7 scFv-hinge-CH2-CH3-GGGSS linker-CH1)

<400> 859

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys  
                           85                          90                          95  
 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly  
                           100                          105                          110  
 Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
                           115                          120                          125  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln  
                           130                          135                          140  
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr  
                           145                          150                          155                          160  
 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys  
                           165                          170                          175  
  
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala  
                           180                          185                          190  
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr  
                           195                          200                          205  
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr  
                           210                          215                          220  
 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
                           225                          230                          235                          240  
 Leu Gln Ile Thr Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
                           245                          250                          255  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val  
                           260                          265                          270  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
                           275                          280                          285  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
                           290                          295                          300  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
                           305                          310                          315                          320  
  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser



580

<210> 860

<211> 582

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC146 (Cris7 scFv-hinge-CH2-CH3-SYSPNS  
linker-CH1)

<400> 860

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

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

20 25 30  
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45  
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys  
85 90 95

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln  
130 135 140

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

145 150 155 160  
Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175  
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala

180 185 190  
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr  
 195 200 205  
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr  
 210 215 220  
  
 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
 225 230 235 240  
 Leu Gln Ile Thr Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
 245 250 255  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val  
 260 265 270  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 275 280 285  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
  
 290 295 300  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 305 310 315 320  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 325 330 335  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala  
 340 345 350  
 Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 355 360 365  
  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 370 375 380  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 385 390 395 400  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 405 410 415  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

Lys Val Asp Lys Lys Val

580

<210> 861

<211> 584

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC147 (Cris7 scFv-hinge-CH2-CH3-SSLNTPNS

linker-CH1)

<400> 861

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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





530 535 540  
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

545 550 555 560  
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

565 570 575  
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

580

<210> 862

<211> 593

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC148 (HD37 scFv-hinge-CH2-CH3-GGSR linker-Ck)

<400> 862

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
 20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

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

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

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

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly  
 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln  
 115 120 125

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser  
 130 135 140

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp  
 145                      150                      155                      160

Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly  
                                  165                      170                      175

Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys  
                                  180                      185                      190

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met  
                                  195                      200                      205

Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala  
                                  210                      215                      220

Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
                                  225                      230                      235                      240

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser  
                                  245                      250                      255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
                                  260                      265                      270

Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
                                  275                      280                      285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
                                  290                      295                      300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 305                      310                      315                      320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
                                  325                      330                      335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
                                  340                      345                      350

Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
                                  355                      360                      365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
                                  370                      375                      380

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



<400> 863

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

245 250 255  
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
  
 260 265 270  
 Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 275 280 285  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 290 295 300  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 305 310 315 320  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 325 330 335  
  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 340 345 350  
 Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 355 360 365  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 370 375 380  
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
 385 390 395 400  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
  
 405 410 415  
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 420 425 430  
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 435 440 445  
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 450 455 460  
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 465 470 475 480  
  
 Ser Pro Gly Ser Tyr Ser Pro Asn Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser  
 485 490 495

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala  
 500 505 510

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val  
 515 520 525

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser  
 530 535 540

Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu  
 545 550 555 560

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys  
 565 570 575

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn  
 580 585 590

Arg Gly Glu  
 595

<210> 864

<211> 597

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC150 (HD37 scFv-hinge-CH2-CH3-SSLNTPNSR  
 linker-Ck)

<400> 864

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
 20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

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

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

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr  
                   85                          90                          95  
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly  
                   100                          105                          110  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln  
                   115                          120                          125  
 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser  
                   130                          135                          140  
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp  
  
 145                          150                          155                          160  
 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly  
                   165                          170                          175  
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys  
                   180                          185                          190  
 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met  
                   195                          200                          205  
 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala  
                   210                          215                          220  
  
 Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
 225                          230                          235                          240  
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser  
                   245                          250                          255  
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
                   260                          265                          270  
 Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
                   275                          280                          285  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
  
                   290                          295                          300  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 305                          310                          315                          320  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
                   325                          330                          335



Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
                   340                          345                          350  
 Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
                   355                          360                          365  
  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
                   370                          375                          380  
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
 385                          390                          395                          400  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
                           405                          410                          415  
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
                   420                          425                          430  
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
  
                   435                          440                          445  
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
                   450                          455                          460  
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 465                          470                          475                          480  
 Ser Pro Gly Ser Ser Leu Asn Thr Pro Asn Ser Arg Thr Val Ala Ala  
                           485                          490                          495  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
                   500                          505                          510  
  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
                   515                          520                          525  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
                   530                          535                          540  
 Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 545                          550                          555                          560  
 Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
                           565                          570                          575  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser



aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1380  
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1440  
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatct 1500

agagcctcca ccaagggccc atcggctctt ccctggcac cctcctcaa gacacctct 1560  
gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc ggtgacggtg 1620  
tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtec 1680  
tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgcctt ccagcagctt gggcacccag 1740  
acctatatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagtttga 1800

<210> 866  
<211> 1785  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220>  
<223> TSC157 (Cris7 scFv-IgA2UH-CH2-CH3-CH1)  
<400> 866

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
caggtccagc tggatgacgc tggggcgga gtggtgcagc ctggcggtc actgaggctg 120  
tcctgcaagg ctctggcta cactttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 180  
cctggaagg gtctggaatg gattggatac ataatccta gcagtctta tactaattac 240  
aatcagaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 300  
ctgcagatgg acagcctgag gcccaggac accggcgtct atttctgtc acggcccaa 360  
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactccgt cactgtctct 420

agcggtgccg gaggtctgg ggggtggcga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 480  
cagatgacce agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 540  
tgcagtgcc gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc cggcaaggcc 600  
cccaaagat ggatttatga ctcatcaaa ctggcttctg gactccctgc tcgcttcagt 660  
ggcagtggt ctggaccga ctataacctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 720  
gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 780  
ctacaaatta cacgctcgag cccccacct ccccatgcc caccgtgcc agcacctgaa 840

gcccgggtg caccgtcagt ctctctctc cccccaaac ccaaggacac cctcatgac 900  
tcccggacc ctgaggtcac atgcgtgggt gtggacgtga gccacgaaga cctgaggtc 960

aagttcaact ggiacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 1020  
gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 1080  
ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgcggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1140  
aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1200  
tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtaa aggttctat 1260

ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1320  
agcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttctct acagcaagct caccgtggac 1380  
aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgac 1440  
aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctccggta aatctagagc ctccaccaag 1500  
ggcccatcgg tcttcccct ggcacctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 1560  
ctgggctgcc tggtaagga ctacttccc gagccggtga cgggtcctg gaactcaggc 1620  
gcctgacca gcggcgtgca caccttccc gctgtctac agtcctcagg actctactcc 1680

ctcagcagcg tggtagcct gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 1740  
gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag tttga 1785

<210> 867  
<211> 1815  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220>  
<223> TSC158 (Cris7 scFv-IgG1miniUH-CH2-CH3-CH1)  
<400> 867

atggaagcac cagcgcagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
caggtccagc tggtagcagtc tggggcgga gtggtagcagc ctgggcggtc actgaggctg 120  
tcctgcaagg ctcttgcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 180

ctggaagg gtctggaatg gattggatac attaatecta gcagtgtta tactaattac 240  
aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 300  
ctgcagatgg acagcctgag gcccaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccaaa 360  
gtccactatg attacaacgg gtttcttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 420  
agcggtagcg gaggtctgg gggtagcgga tccggagggt gtggctctgc acaagacatc 480  
cagatgacce agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 540  
tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc cggcaaggcc 600

cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 660  
 ggacagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 720  
 gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 780  
 ctacaaatta cacgctcgag cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac aagcccaccg 840  
 agcccatgcc caccgtgcc agcacctgaa gccgcgggtg caccgtcagt ctctctctc 900  
 ccccaaac ccaaggacac cctcatgac tcccggacce ctgaggtcac atgcgtggtg 960  
 gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 1020  
  
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1080  
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgcggtc 1140  
 tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagcaa agggcagccc 1200  
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1260  
 agcctgacct gcctggtcaa aggtctctat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1320  
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1380  
 ttctctctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1440  
  
 tcatgtcctg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1500  
 tctccgggta aatctagagc ctccaccaag ggcccatcgg tcttcccctt ggcaccctcc 1560  
 tccaagacga cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc 1620  
 gagccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc gcctgacca gcggcgtgca caccttcccc 1680  
 gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc 1740  
 agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 1800  
 gacaagaaag ttgga 1815

<210> 868

<211> 1815

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC159 (Cris7 scFv-IgG3UH-CH2-CH3-CH1)

<400> 868

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 caggtccagc tgggtcagtc tggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 120  
 tcttcaagg ctctgggta cacccttact agatctacga tgactgggt aaggcagccc 180  
 cctggaaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgtta tactaattac 240

aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 300

ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccaaa 360

gtccactatg attacaacgg gtttcttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 420

agcggtggcg gagggctctgg gggtgccgga tccggagggt gtggctctgc acaagacatc 480

cagatgacce agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 540

tgcagtgcc a gtc aagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc cggcaaggcc 600

cccaaaagat ggatttatga ctcatcaaaa ctggcttctg gagtcctgc tcgcttcagt 660

ggcagtggt ctgggaccga ctataacctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 720

gccacttatt actgccagca gtggagtctg aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 780

ctacaaatta cacgctcgag cgagcccaaa tctagcgaca cacctcccc aagcccacgg 840

tccccatgcc caccgtgcc agcacctgaa gccgcgggtg caccgtcagt ctctctctc 900

ccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggacc ctgaggtcac atgcgtggtg 960

gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagtccaact ggtacgtgga cggcgtggag 1020

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1080

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgcggtc 1140

tccaacaaag cctcccagc ccccatcgag aaaacctct ccaaagcaa agggcagccc 1200

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1260

agcctgacct gcctggtcaa aggttctat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1320

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggtcc 1380

ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1440

tcattctccg tgatgcatga ggctctgca aacctaca cgcagaagag cctctccctg 1500

tctccggta aatctagagc ctccaacaag ggcccatcgg tcttcccct ggcaccctcc 1560

tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggtgcc tggtaagga ctactcccc 1620

gagccggtga cgggtctctg gaactcagc gcctgacca gcggcgtgca caccttccc 1680

gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctgagcagc tggtagcgt gcctccagc 1740

agcttggca cccagacct catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 1800

gacaagaaag tttga 1815

<210> 869

<211> 2103

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC160 (Cris7 scFv-IgMCH2UH-CH2-CH3-CH1)

<400> 869

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt      60
caggtccagc tggatgcagtc tggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg      120
tcctgcaagg ctctggcta cacctttact agatctacga tgcaactgggt aaggcaggcc      180
cctggaaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac      240
aatcagaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc      300
ctgcagatgg acagcctgag gcccaggagc accggcgtct atttctgtgc acggcccaca      360
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct      420

agcgggtggcg gagggctctgg gggtggcgga tccggagggtg gtggtctctgc acaagacatc      480
cagatgacct agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc      540
tgcaatgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc cggcaaggcc      600
ccccaaaagt ggatttatga ctatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt      660
ggcagtggtg ctgggaccga ctatacctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc      720
gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag      780
ctacaaatta cacgctcgag cattgccgag ctgcctccca aagtgagcgt ctctgtccca      840

ccccgcgacg gcttcttcgg caacccccgc aagtccaagc tcatctgcca gcccacgggt      900
ttcagtcacc ggcagattca ggtgtcctgg ctgcgcgagg ggaagcaggt ggggtctggc      960
gtcaccacgg accaggtgca ggctgaggcc aaagagtctg ggcccacgac ctacaaggtg     1020
accagcacac tgaccatcaa agagagcgac tggctcagcc agagcatgtt cacctgccgc     1080
gtggatcaca ggggcctgac ctccagcag aatgcgtcct ccatgagtgt ccctgccc     1140
ccgtgcccag cacctgaagc cgcgggtgca ccgtcagtct tcctcttccc ccaaaaacc     1200
aaggacacce tcatgatctc ccggaccctc gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc     1260

cacgaagacc ctgaggtaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc     1320
aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc     1380
gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gcgtacgcgt gcgctgctc caacaaagcc     1440
ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag     1500
gtgtacacce tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc     1560
ctggtcaaa gcttctatcc aagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg     1620

```

gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggtcctt cttcctctac 1680

agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1740

atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1800

tctagagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctctc caagagcacc 1860

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gccggtgacg 1920

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 1980

tcctcaggac tctactcct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag ctgggcacc 2040

cagacctaca tctgcaactg gaatcacaag cccagcaaca ccaagtgga caagaaagt 2100

tga 2103

<210> 870

<211> 1821

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC161 (HD37 scFv-IgA2UH-CH2-CH3-Ck)

<400> 870

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagtattt gaactggtac 180

caacagattc caggacagcc acccaaac ctcactatg atgcatcaa tctagtttct 240

gggatccac ccaggttag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat 300

cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360

acgttcgggt gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg 420

tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480

cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540

atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttgcct 600

ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggta aagccactct gactgcagac 660

gaatctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720

tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780

tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcagagcccc cacctcccc atgcccaccg 840

tgcccagcac ctgaagccgc ggggtgcaccg tcagttctcc tcttcccccc aaaaccaag 900



gacacctca tgatctccc gacctctgag gtacatgcg tggagggtga cgtgagccac 960  
 gaagacctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatccaag 1020  
 acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1080  
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggcg tacgcgtgcg cggctcctcaa caaagcctc 1140

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1200  
 tacacctgc cccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1260  
 gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1320  
 aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1380  
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1440  
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatct 1500  
 agaactgtgg ctgcaccatc tgtcttctc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 1560

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat tacttctatc ccagagaggc caaagtacag 1620  
 tggaaagggtg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg agagtccac agagcaggac 1680  
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc gagctgacgc tgagcaaagc agactacgag 1740  
 aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 1800  
 agcttcaaca ggggagagtg a 1821

<210> 871

<211> 1851

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC162 (HD37 scFv-IgG1miniUH-CH2-CH3-Ck)

<400> 871

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 gacattgtgc tgacceaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120  
 atctcctgca agcccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagtattt gaactggtac 180  
 caacagatc caggacagcc acccaaacct ctcatctatg atgcatcaa tctagtcttct 240  
 gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcacct caacatccat 300  
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360  
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtggtggg 420  
 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480

cctgggtcct cagtgaagat ttcttgaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540  
 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct 600  
 ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggtg aagccactct gactgcagac 660  
 gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720  
 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780  
 tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcgagc ccaaatcttc tgacaaaact 840

cacacaagcc caccgagccc atgcccaccg tgcccagcac ctgaagccgc ggggtgcaccg 900  
 tcagtcttcc tcttccccc aaaaccaag gacacctca tgatctccc gaccctgag 960  
 gtcacatgcg tgggtgggga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1020  
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1080  
 acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggcg 1140  
 tacgctgcg cggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1200  
 gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatccc ggatgagctg 1260

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc 1320  
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag acaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1380  
 gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1440  
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgacg 1500  
 aagagcctct cctgtctcc gggtaaatct agaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac 1560  
 ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 1620  
 tacttctatc ccagagagge caaagtacag tggaaaggtg ataacgcct ccaatcgggt 1680

aactcccagg agagtgccac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 1740  
 gagctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtacc 1800  
 catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaag agcttcaaca ggggagagtg a 1851

<210> 872

<211> 1851

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC163 (HD37 scFv-IgG3UH-CH2-CH3-CK)

<400> 872

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggca gagggccacc 120

atctcctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagtattt gaactggtac 180

caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatcaa tctagtttct 240

gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300

cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360

acgttcgggt gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg 420

tcggtggcg gggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480

cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540

atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct 600

ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggtg aagccactct gactgcagac 660

gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720

tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccttt attactatgc tatggactac 780

tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcagc ccaaacttag cgacacacct 840

ccccaagcc cacggtcccc atgcccaccg tgcccagcac ctgaagccgc ggggtgcaccg 900

tcagtcttc ttttcccc aaaaccaag gacacctca tgatctccc gacctctgag 960

gtcacatgcg tgggtgggga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1020

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1080

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggcg 1140

tacgcgtgcg cggctctcaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1200

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc ccccatccc ggatgagctg 1260

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc 1320

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccagcc tcccgtgctg 1380

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1440

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgacg 1500

aagagcctct cctgtctcc gggtaaatct agaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac 1560

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 1620

tacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgcct ccaatcgggt 1680

aactcccagg agagtgccac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 1740

gagctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagt cacc 1800

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg a 1851

<210> 873

<211> 2139

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC164 (HD37 scFv-IgMCH2UH-CH2-CH3-Ck)

<400> 873

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt      60
gacattgtgc tgacceaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc      120
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagtattt gaactggtac      180
caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatcaa tctagtttct      240
gggatcccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat      300

cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg      360
acgttcgggt gaggcaccaa gctggaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg      420
tcgggtggcg gcgagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg      480
cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg      540
atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct      600
ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggtg aagccactct gactgcagac      660
gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc      720

tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac      780
tgggttcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcattg ccgagctgcc tcccaaagtg      840
agcgtcttcg tcccaccocg cgacggcttc ttcggaacc cccgcaagtc caagtcctc      900
tgccaggcca cgggtttcag tccccggcag attcaggtgt cctggctgcg cgaggggaag      960
caggtggggt ctggcgtcac cacggaccag gtgcagcctg aggccaaaga gtctgggccc     1020
acgacctaca aggtgaccag cacactgacc atcaaagaga gcgactggct cagccagagc     1080
atgttcacct gccgcgtgga tcacaggggc ctgaccttc agcagaatgc gtctccatg     1140

agtgtccct gccaccgtg cccagcacct gaagcccgcg gtgcaccgtc agtcttctc     1200
ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg     1260
gtggtggacg tgagccacga agacctgag gtcaagtca actggtacgt ggacggcgtg     1320
gaggtgcata atgccaagac aaagcccgcg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg     1380
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggtgaaatg gcaaggcgtg cgcgtgctcg     1440
gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctcaaagc caaaggcgag     1500

```

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg atgagctgac caagaaccag 1560

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag 1620

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgectc ccgtgctgga ctccgacggc 1680

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1740

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1800

ctgtctccgg gtaaacttag aactgtgget gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 1860

gatgagcagt tgaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaatta cttctatccc 1920

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aagccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 1980

agtgccacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcga gctgacgctg 2040

agcaaagcag actacagaaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg 2100

agctcggccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtga 2139

<210> 874

<211> 579

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC125 (Cris7 scFv-CH2-CH3-CH1)

<400> 874

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe  
                   50                    55                    60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys  
                   85                    90                    95

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly





<220>

<223> TSC157 (Cris7 scFv-IgA2UH-CH2-CH3-CH1)

<400>

> 875

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



Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
 225                      230                      235                      240  
 Leu Gln Ile Thr Arg Ser Ser Pro Pro Pro Pro Pro Cys Pro Pro Cys  
                                  245                      250                      255  
 Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
                                  260                      265                      270  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
                                  275                      280                      285  
  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
                                  290                      295                      300  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 305                      310                      315                      320  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
                                  325                      330                      335  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn  
                                  340                      345                      350  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
  
                                  355                      360                      365  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
                                  370                      375                      380  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 385                      390                      395                      400  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
                                  405                      410                      415  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
                                  420                      425                      430  
  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
                                  435                      440                      445  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
                                  450                      455                      460  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys  
 465                      470                      475                      480

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly  
 485 490 495  
 Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro  
 500 505 510  
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr  
 515 520 525  
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val  
 530 535 540  
 Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn  
 545 550 555 560  
 Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val  
 565 570

<210> 876

<211> 584

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC158 (Cris7 scFv-IgG1miniUH-CH2-CH3-CH1)

<400> 876

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



Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 370 375 380

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
 485 490 495

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly  
 500 505 510

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 515 520 525

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 530 535 540

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 545 550 555 560

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser  
 565 570 575

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val  
 580

<210> 877

<211> 584

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC159 (Cris7 scFv-IgG3UH-CH2-CH3-CH1)

<400> 877

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala

180 185 190

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

195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr



Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 465                      470                      475                      480  
 Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
                                  485                      490                      495  
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly  
                                  500                      505                      510  
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
                                  515                      520                      525  
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
                                  530                      535                      540  
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 545                      550                      555                      560  
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser  
                                  565                      570                      575  
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val  
                                  580

<210> 878

<211> 680

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC160 (Cris7 scFv-IgMCH2UH-CH2-CH3-CH1)

<400> 878

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





Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glu Ser Asp Trp Leu Ser Gln Ser Met  
 325 330 335  
 Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln Asn Ala  
 340 345 350  
 Ser Ser Met Ser Val Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 355 360 365  
  
 Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 370 375 380  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 385 390 395 400  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 405 410 415  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 420 425 430  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 435 440 445  
 Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 450 455 460  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 465 470 475 480  
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
 485 490 495  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 500 505 510  
  
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 515 520 525  
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 530 535 540  
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 545 550 555 560  
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 565 570 575

Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
 580 585 590

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly  
 595 600 605

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 610 615 620

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 625 630 635 640

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 645 650 655

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser  
 660 665 670

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val  
 675 680

<210> 879  
 <211> 586  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> TSC161 (HD37 scFv-IgA2UH-CH2-CH3-Ck)  
 <400> 879

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
 20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

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

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

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

	85	90	95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly			
	100	105	110
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln			
	115	120	125
Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser			
	130	135	140
Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp			
145	150	155	160
Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly			
	165	170	175
Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys			
	180	185	190
Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met			
	195	200	205
Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala			
	210	215	220
Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr			
225	230	235	240
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Pro Pro Pro Pro			
	245	250	255
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val			
	260	265	270
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
	275	280	285
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu			
	290	295	300
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
	305	310	315
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
	325	330	335

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala  
 340 345 350

Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 355 360 365

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 370 375 380

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 385 390 395 400

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 405 410 415

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 420 425 430

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 435 440 445

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 450 455 460

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser  
 465 470 475 480

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 485 490 495

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe  
 500 505 510

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 515 520 525

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 530 535 540

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 545 550 555 560

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 565 570 575

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 580 585

<210> 880

<211> 596

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC162 (HD37 scFv-IgG1miniUH-CH2-CH3-Ck)

<400> 880

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys

180 185 190

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met



Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 450 455 460  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 465 470 475 480  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro  
 485 490 495  
  
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr  
 500 505 510  
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys  
 515 520 525  
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu  
 530 535 540  
 Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser  
 545 550 555 560  
 Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala  
 565 570 575  
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe  
 580 585 590  
 Asn Arg Gly Glu  
 595  
 <210> 881  
 <211> 596  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> TSC163 (HD37 scFv-IgG3UH-CH2-CH3-Ck)  
 <400> 881  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
 20 25 30  
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro







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

595

<210> 882

<211> 692

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TSC164 (HD37 scFv-IgMCH2UH-CH2-CH3-Ck)

<400> 882

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

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

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

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly  
                                  100                      105                      110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln  
                                  115                      120                      125

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

130                      135                      140  
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp  
 145                      150                      155                      160  
 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly  
                                  165                      170                      175  
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys  
                                  180                      185                      190  
  
 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met  
                                  195                      200                      205  
 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala  
                                  210                      215                      220  
 Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
 225                      230                      235                      240  
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Ile Ala Glu Leu  
                                  245                      250                      255  
 Pro Pro Lys Val Ser Val Phe Val Pro Pro Arg Asp Gly Phe Phe Gly  
  
                                  260                      265                      270  
 Asn Pro Arg Lys Ser Lys Leu Ile Cys Gln Ala Thr Gly Phe Ser Pro  
                                  275                      280                      285  
 Arg Gln Ile Gln Val Ser Trp Leu Arg Glu Gly Lys Gln Val Gly Ser  
                                  290                      295                      300  
 Gly Val Thr Thr Asp Gln Val Gln Ala Glu Ala Lys Glu Ser Gly Pro  
 305                      310                      315                      320  
 Thr Thr Tyr Lys Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glu Ser Asp Trp  
                                  325                      330                      335  
  
 Leu Ser Gln Ser Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr  
                                  340                      345                      350  
 Phe Gln Gln Asn Ala Ser Ser Met Ser Val Pro Cys Pro Pro Cys Pro  
                                  355                      360                      365  
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
                                  370                      375                      380  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

385                    390                    395                    400  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
  
                          405                    410                    415  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                          420                    425                    430  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
                          435                    440                    445  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys  
                          450                    455                    460  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 465                    470                    475                    480  
  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                          485                    490                    495  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                          500                    505                    510  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
                          515                    520                    525  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                          530                    535                    540  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
  
 545                    550                    555                    560  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                          565                    570                    575  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro  
                          580                    585                    590  
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr  
                          595                    600                    605  
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys  
                          610                    615                    620  
  
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu  
 625                    630                    635                    640

Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser  
645 650 655  
Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala  
660 665 670  
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe  
675 680 685  
Asn Arg Gly Glu

690