



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월19일

(11) 등록번호 10-2731863

(24) 등록일자 2024년11월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**C07K 16/28** (2006.01) **A61K 39/00** (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
**C07K 16/28** (2013.01)  
**A61K 2039/505** (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7022858(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년03월27일  
 심사청구일자 2023년08월03일
- (85) 번역문제출일자 2023년07월05일
- (65) 공개번호 10-2023-0119670
- (43) 공개일자 2023년08월16일
- (62) 원출원 특허 10-2016-7029997  
 원출원일자(국제) 2015년03월27일  
 심사청구일자 2020년03월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/023108
- (87) 국제공개번호 WO 2015/148984  
 국제공개일자 2015년10월01일
- (30) 우선권주장  
 PCT/CN2014/081797 2014년07월08일 중국(CN)  
 PCT/CN2014/074199 2014년03월27일 중국(CN)
- (56) 선행기술조사문헌  
 X. Kuang et al., Hybridoma, Vol. 31, No. 2,  
 pp. 131-136.\*  
 KR102553870 B1\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
 버드 락 바이오, 인크.  
 미국 92037 캘리포니아 라 졸라 스위트 205 아베  
 니다 드 라 플라야 2223
- (72) 발명자  
 크렛츠-롬멜, 안케  
 미국 92116 캘리포니아, 샌디에고 켄싱턴 드라이브 4535  
 시, 레이  
 중국 201206 상하이 비연 로드 777, 4-602  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
 파도특허법인유한회사

전체 청구항 수 : 총 26 항

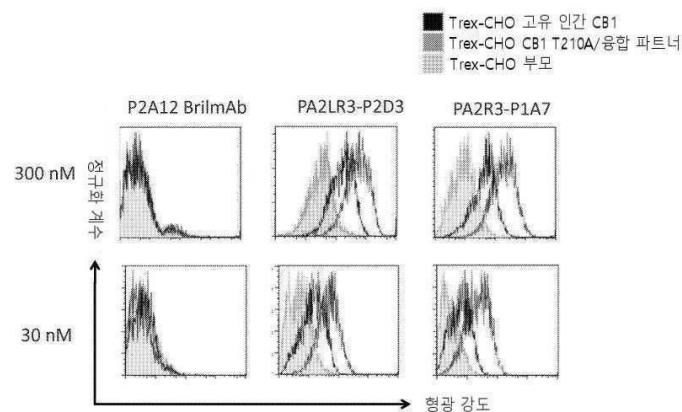
심사관 : 이소영

(54) 발명의 명칭 인간 카나비노이드 1(CB1) 수용체 결합 항체

## (57) 요약

본 발명은 카나비노이드 1(CB1) 수용체에 결합하는 신규한 항체 및 이의 단편에 관한 것이다. 본원에 기재되는 상기 항체 및 이의 단편은 CB1 수용체에 결합하는 인간화 항체를 포함한다. 또한, 본 발명은 CB1 수용체의 길항 작용(antagonism) 또는 효능 작용(agonism)에 반응하는 질병 또는 질환 치료용 항체의 용도를 포함한다.

## 대표도



(52) CPC특허분류

C07K 2317/33 (2013.01)  
C07K 2317/526 (2013.01)  
C07K 2317/53 (2013.01)  
C07K 2317/55 (2013.01)  
C07K 2317/565 (2013.01)  
C07K 2317/71 (2013.01)  
C07K 2317/76 (2013.01)  
C07K 2317/77 (2013.01)  
C07K 2317/90 (2013.01)

(72) 발명자

**페리니, 라저**

미국 92075 캘리포니아, 솔라나 비치 #23 에스. 시  
에라 에비뉴325

**양, 테디**

중국 200000 상하이 사우스 샤안시 로드 888 빌딩  
7, 알엠.2904

**써, 페이**

미국 33410 플로리다, 팜 비치 가든스 빈트너 불러  
바드 1061

**캠피온, 브라이언**

미국 92037 캘리포니아, 라 줄라 편 글렌 630

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

카나비노이드 1(CB1) 수용체에 결합하는 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로써,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 CB1 수용체의 역작용제로서, 인간 CB1 수용체의 ECL2에 있는 글루타민산(E) 및 히스티딘(H) 잔기를 포함하는 입체 구조상의 에피토프에 결합하며, 이러한 잔기들은 마우스 CB1 수용체의 ECL2에서는 없으며,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 352의 CDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 353의 CDR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 354의 CDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고, 상기 중쇄는 CDR1, CDR2 및 CDR3이 함께 하나의 아미노산 치환을 포함할 수 있으며, SEQ ID NO: 355의 CDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 356의 CDR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 357의 CDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며, 상기 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3은 함께 하나의 아미노산 치환을 포함할 수 있는 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 SEQ ID NO: 443-463로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1; SEQ ID NO: 464-577로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2; 및 SEQ ID NO: 578-625로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 3

제 1항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 SEQ ID NO: 626-661로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1; SEQ ID NO: 662-742로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2; 및 SEQ ID NO: 742-824로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 4

제 2항 또는 제 3항에 있어서,

중쇄 가변부는 SEQ ID NO: 339, 340, 또는 341와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변부는 SEQ ID NO: 337와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 5

제 2항 또는 제 3항에 있어서,

중쇄 가변부는 SEQ ID NO: 340과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변부는 SEQ ID NO: 337와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 6

제 2항 또는 제 3항에 있어서,

중쇄 가변부는 SEQ ID NO: 341과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변부는 SEQ ID NO: 337와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 7

제 4항에 있어서,

SEQ ID NO: 342, 433, 434 또는 435와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변부를 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 8

제 1항에 있어서,

중쇄 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 343-351 중 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 338과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 9

제 1항에 있어서,

중쇄 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 436-441 중 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 338과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 10

제 1항에 있어서,

중쇄 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 437과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 338과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 11

제 1항에 있어서,

항체가 추가의 치료제, 세포독성제, 면역부착분자(immunoadhesion molecule) 또는 영상화제(imaging agent)와 같은 제제에 접합하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 12

제 1항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 CB1 수용체에 대하여  $1\mu\text{M}$  이하의 결합친화도  $K_d$ 를 가지는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 13

제 12항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 CB1 수용체에 대하여 100nM 이하의 결합친화도  $K_d$ 를 가지는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 14

제 12항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 CB1 수용체 신호 활성을 조절하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 15

제 1항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 인간화된 항체인, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 16

제 1항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 AM6545, AM251, 타라나반트(taranabant) 또는 리모나반트(rimonabant)에 비하여 뇌 침투가 감소하거나 없는, 분리된 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 17

제 1항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는, 비만, 당뇨, 이상지혈증(dyslipidemia), 대사성질환, 섬유증, 비알콜성 지방간염(NASH), 원발성담낭경변(primary biliary cirrhosis), 신장섬유증, 만성신부전, 골다공증, 죽상경화증(atherosclerosis), 심혈관계질환, 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병 또는 질환의 치료용 약학 조성물.

#### 청구항 18

제 1항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는, 통증, 다발성경화증 경직(multiple sclerosis spasticity; MS 경직) 및 녹내장으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병 또는 질환의 치료용 약학 조성물.

#### 청구항 19

제 17항에 있어서,

질병 또는 질환이 비만인 약학 조성물.

#### 청구항 20

제 17항에 있어서,

질병 또는 질환이 간 섬유증인 약학 조성물.

#### 청구항 21

제 17항에 있어서,

질병 또는 질환이 비알콜성 지방간염(NASH)인 약학 조성물.

#### 청구항 22

제 17항에 있어서,

질병 또는 질환이 신장 섬유증인 약학 조성물.

#### 청구항 23

시험관 내에서 CB1 수용체를 길항시키는 방법으로서, CB1 수용체를 발현하는 세포가 제 1항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉되는 방법.

#### 청구항 24

시험관 내에서 CB1과 관련된 질병이나 장애를 진단하기 위한 방법으로서, CB1 수용체를 발현하는 세포가 제 1항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉되는 방법.

#### 청구항 25

시험관 내에서 CB1을 검출하기 위한 방법으로서, CB1 수용체를 발현하는 세포가 제 1항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉되는 방법.

#### 청구항 26

제 1항에 따른 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 발현하는 숙주 세포.

#### 청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

- [0001] 본 출원은 2014년 3월 27일에 출원된 국제출원번호 PCT/CN2014/074199 및 2014년 7월 8일에 출원된 국제출원번호 PCT/CN2014/081797의 우선권을 주장하며, 이는 전체적으로 본원에 참고로 포함되고 있다.
- [0002] 본 발명은 카나비노이드 1(CB1) 수용체에 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편과 이러한 항체 및 항원-결합 단편의 사용방법에 관한 것이다.
- [0003] 이와 함께 전자적으로 제출된 텍스트 파일의 내용은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다: 컴퓨터로 판독 가능한 형식의 서열목록(파일이름: 15-343-W03-Seq\_List\_ST25.txt, 기록된 날짜: 2015년 3월 27일, 파일크기: 793 KB).

## 배경 기술

- [0004] 카나비노이드 1(CB1) 수용체는 G 단백질-연결 수용체(GPCR) 상과(superfamily)의 구성원이다. CB1 수용체는 중추신경계(CNS), 폐, 간, 지방조직 및 신장에서 발현되며, 특히 비만, 당뇨, 섬유증, 간질환, 심혈관계질환, 암, 통증, MS 경직(MS spasticity) 및 녹내장을 포함하는 여러 인간 질환에 연루되어 있다. 더욱 구체적으로, CB1

수용체는 예를 들어, 비만, 당뇨, 섬유증, 간질환, 심혈관계질환 및 암에 유해한 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌으며; 특히, 통증, MS 경직 및 녹내장에는 유익한 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

[0005]

치료 목적뿐 아니라 진단/이미징을 위한 선택적 바인더(binder)에 대한 새로운 CB1 수용체 길항제(antagonist) 및 효능제(agonist)에 대한 필요성이 있다. 특히, CNS 투과성 능력이 부족한 CB1 수용체-표적 화합물은 역효능제(inverse agonist) 리모나반트과 관련된 정신과적 부작용 사례에 의해 강조되는, CB1 수용체 조절(modulation)의 잠재적인 CNS-매개 부작용을 감소시키는 것이 바람직하다.

## 선행기술문헌

### 비특허문헌

- (비특허문헌 0001) Milstein et al., Nature 305:537(1983)
- (비특허문헌 0002) Traunecker et al., EMBO J 10:3655(1991)
- (비특허문헌 0003) Kufer et al., Trends Biotech 22:238-244(2004)
- (비특허문헌 0004) Winter et al., Annu. Rev. Immunol. 12:433-455(1994)
- (비특허문헌 0005) McCafferty et al., Nature 348: 552-553(1990)
- (비특허문헌 0006) Clackson et al. Nature 352:624(1991)
- (비특허문헌 0007) Lo, Benny, K. C., editor, Antibody Engineering: Methods and Protocols, volume 248, Humana Press, New Jersey(2004)
- (비특허문헌 0008) Kabat et al., J. Biol. Chem. 252, 6609-6616(1977)
- (비특허문헌 0009) Kabat et al., Sequences of protein of immunological interest.(1991)
- (비특허문헌 0010) Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917(1987)
- (비특허문헌 0011) MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745(1996)

## 발명의 내용

### 과제의 해결 수단

[0006]

일 양태에서, 본 발명은 카나비노이드 1 수용체(본원에서 "CB1 수용체" 또는 "CB1"로도 지칭됨)에 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 일부 구현예에서, CB1 수용체는 인간 CB1 수용체이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 단편은 CB1 수용체의 하나 이상의 세포외 에피토프(extracellular epitope)를 인식한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 CB1 수용체 결합 항체 및 이의 단편은 기능적 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 구현예에서, CB1 수용체 결합 항체 또는 이의 단편은 CB1 수용체 신호 활성을 억제하거나 증가시킨다. 일부 구현예에서, CB1 수용체 결합 항체 또는 이의 단편은 CB1 수용체 신호 활성을 억제하는 길항 항체이다. 일부 구현예에서, CB1 수용체 결합 항체 또는 이의 단편은 CB1 수용체 신호 활성을 향상시키는 효능 항체이다. 일부 구현예에서, CB1 수용체 결합 항체 또는 이의 단편은 CB1 수용체 신호 활성의 조절인자 또는 CB1 수용체 신호 활성의 알로스테릭(allosteric) 조절인자이다. 일부 구현예에서 CB1 수용체 결합 항체 또는 이의 단편은 효능 또는 길항 활성이 없는 선택적인 바인더이다. 일부 구현예에서, CB1 수용체 결합 항체 또는 이의 단편은 진단 및/또는 이미징 목적에 유용한 효능 또는 길항 활성이 없는 선택적인 바인더이다.

[0007]

일부 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 저분자 CB1 수용체 조절인자, 예를 들어, AM6545, AM251, 또는 리모나반트 만큼 강력하다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 단편은 저분자 AM6545, AM251 또는 리모나반트에 비해 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 10배 이상 또는 20배 이상 의 효능으로 CB1 수용체 억제 또는 활성화 활성을 갖는다. 일부 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 CB1 수용체 효능제-매개 신호전달을 억제한다. 일부 구현예에서, CB1 수용체 효능제-매개 신호전달의 억제는 세포내 cAMP 레벨 및/또는 하위(downstream) ERK 인산화 반응의 감소를 통해 측정된다.

[0008]

일부 구현예에서, 분리된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 감소되거나 결여된 뇌 투과성의 이점을 갖는다. 일부

구현예에서, 분리된 항체 및 이의 항원-결합 단편의 뇌 투과성은 저분자 CB1 수용체 효능제 또는 길항제(예를 들어, AM6545, AM251 또는 리모나반트)에 비해 감소된 뇌 투과성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 CB1 수용체 결합 항체 및 이의 단편은 저분자 CB1 수용체 효능제 또는 길항제에 대해 감소된 중추신경계 부작용에 대한 치료 효과를 제공한다. 저분자 CB1 수용체 길항제 리모나반트와 관련된 CNS 부작용은 불안, 우울, 초조, 식이장애, 과민성, 공격성 및 불면증을 포함한다(Moreira, 2009, Rev Bras Psiquiatr., 31(2):145-53).

[0009] 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 분리된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 하이브리도마 세포주로부터 생성된다. 다른 구현예에서, 본원에 제공되는 분리된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 파지 디스플레이 라이브러리(phage display libraries)로부터 생성된다.

[0010] 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 분리된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 고유(native) 인간 CB1 수용체에 대해 nM 범위 이상의 친화도를 갖는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, CB1 수용체에 대한 친화도는 약 1 $\mu$ M 이하 또는 약 750nM 이하 또는 약 500nM 이하 또는 약 250nM 이하 또는 약 100nM 이하 또는 약 75nM 이하 또는 약 50nM 이하 또는 약 25nM 이하 또는 약 10nM 이하 또는 약 1nM 이하이다. 일부 구현예에서, 분리된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 인간 CB1 수용체에 대해 약 0.01nM 내지 약 500nM, 약 0.02nM 내지 약 250nM, 약 0.02 내지 약 200nM, 약 0.05 내지 약 100nM, 약 0.05 내지 약 50nM의 친화도를 갖는다.

[0011] 본 발명의 분리된 항체 및 이의 항원 결합 단편은 마우스, 랫트, 래빗, 햄스터, 기니피그, 영장류, 라마 또는 인간을 포함하는 임의의 종으로부터 유래될 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 분리된 항체 및 이의 항원 결합 단편은 뮤린(murine) 항체이다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 및 이의 항원 결합 단편은 키메라(chimeric) 항체이다. 또 다른 구현예에서, 분리된 항체 및 이의 항원 결합 단편은 인간화 항체이다. 일부 구현예에서, 분리된 항체 및 이의 항원 결합 단편은 완전한 인간 항체이다.

[0012] 일 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같이, 분리된 항체 및 이의 항원 결합 단편은 인간화 또는 키메라 P1C4 항체이다. 일 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같이, 인간화 P1C4 항체는 P1C4-H0, P1C4-H2 및 P1C4-H4로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 분리된 항체 및 이의 항원 결합 단편은 감소, 손상 또는 제거된 항체 작동인자(effector) 기능을 야기하는 Fc 변형을 포함한다. 추가의 구현예에서, 분리된 항체 및 이의 항원 결합 단편은 P1C4-H0-IgG2-4 하이브리드, P1C4-H0-IgG2A330S/P331S, P1C4-H0-IgG4S228P, P1C4-H2-IgG2-4 하이브리드, P1C4-H2-IgG2A330S/P331S, P1C4-H2-IgG4S228P, P1C4-H4-IgG2-4 하이브리드, P1C4-H4-IgG2A330S/P331S, P1C4-H4-IgG4S228P로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0013] 일 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO. 1, 9, 17, 25, 33, 41, 49 및 57로 이루어진 군으로부터 선택되는 핵산 서열을 포함하는 중쇄 가변부를 포함한다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO. 2, 10, 18, 26, 34, 42, 50 및 58로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변부를 포함한다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO. 3, 11, 19, 27, 35, 43, 51 및 59로 이루어진 군으로부터 선택되는 핵산 서열을 포함하는 중쇄 불변부를 포함한다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO. 4, 12, 20, 28, 36, 44, 52 및 60로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변부를 포함한다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO. 5, 13, 21, 29, 37, 45, 53 및 61로 이루어진 군으로부터 선택되는 핵산 서열을 포함하는 경쇄 가변부를 포함한다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO. 6, 14, 22, 30, 38, 46, 54 및 62로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변부를 포함한다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO. 7, 15, 23, 31, 39, 47, 55 및 63로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변부를 포함한다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO. 8, 16, 24, 32, 40, 48, 56 및 64로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변부를 포함한다.

[0014] 일 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 1에 따른 핵산 서열을 포함하는 중쇄 가변부; SEQ ID NO: 3에 따른 핵산 서열을 포함하는 중쇄 불변부; SEQ ID NO: 5에 따른 핵산 서열을 포함하는 경쇄 가변부; 및 SEQ ID NO: 7에 따른 핵산 서열을 포함하는 경쇄 불변부를 포함한다.

[0015] 일 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 2에 따른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변부; SEQ ID NO: 4에 따른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변부; SEQ ID NO: 6에 따른 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변부; 및 SEQ ID NO: 8에 따른 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변부를 포함한다.

[0016] 일 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 9에 따른 핵산 서열을 포함하는 중쇄 가변



부; SEQ ID NO: 11에 따른 핵산 서열을 포함하는 중쇄 불변부; SEQ ID NO: 13에 따른 핵산 서열을 포함하는 경쇄 가변부; 및 SEQ ID NO: 15에 따른 핵산 서열을 포함하는 경쇄 불변부를 포함한다.

- [illegible]

- [0031] 일 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 2, 10, 18 및 26에 따른 중쇄 가변부에 존재하는 상보성 결정부(CDR)로부터 독립적으로 선택되는 중쇄 CDR를 포함한다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 6, 14, 22 및 30에 따른 경쇄 가변부에 존재하는 CDR로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 CDR를 포함한다.
- [0032] 일 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 2, 10, 18 및 26에 따른 중쇄 가변부에 존재하는 상보성 결정부(CDR)로부터 독립적으로 선택되는 중쇄 CDR를 포함하는 인간화 항체이다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 6, 14, 22 및 30에 따른 경쇄 가변부에 존재하는 CDR로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 CDR를 포함하는 인간화 항체이다.
- [0033] 일 구현예에서, 중쇄 가변부는 SEQ ID NO: 339-341로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 실질적으로 이루어지거나, 이루어진다. 일 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 339-341로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상 일치하는 중쇄 가변부 아미노산 서열을 포함한다. 추가의 구현예에서, 중쇄 가변부는 SEQ ID NO: 339-341로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 실질적으로 이루어지거나, 이루어진다.
- [0034] 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 343-351로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상 일치하는 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 추가의 구현예에서, 중쇄는 SEQ ID NO: 343-351로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 실질적으로 이루어지거나, 이루어진다.
- [0035] 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 337에 따른 아미노산 서열과 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상 일치하는 경쇄 가변부 아미노산 서열을 포함한다. 추가의 구현예에서, 중쇄 가변부는 SEQ ID NO: 337에 따른 아미노산을 포함하거나, 실질적으로 이루어지거나, 이루어진다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 338에 따른 아미노산 서열과 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상 일치하는 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 추가의 구현예에서, 경쇄는 SEQ ID NO: 338에 따른 아미노산 서열을 포함하거나, 실질적으로 이루어지거나, 이루어진다.
- [0036] 일 구현예에서, 본 발명은 CB1에 결합하는 인간화 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 추가의 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 337에 따른 경쇄 가변부 및 SEQ ID NO: 339에 따른 중쇄 가변부를 포함한다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 337에 따른 경쇄 가변부 및 SEQ ID NO: 340에 따른 중쇄 가변부를 포함한다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 337에 따른 경쇄 가변부 및 SEQ ID NO: 341에 따른 중쇄 가변부를 포함한다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 338에 따른 전체 경쇄 및 SEQ ID NO: 343-351로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열에 따른 전체 중쇄를 포함한다.
- [0037] 일 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 단편은 SEQ ID NO: 352(YVWMN)의 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상 상동하는 서열을 갖는 중쇄 CDR1 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 단편은 SEQ ID NO: 353(QIYPGDGETKY)의 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상 상동하는 서열을 갖는 중쇄 CDR2 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 단편은 SEQ ID NO: 354(SHGNYLPY)의 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상 상동하는 서열을 갖는 중쇄 CDR3 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 단편은 SEQ ID NO: 355(SSYLH)의 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상 상동하는 서열을 갖는 경쇄 CDR1 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 단편은 SEQ ID NO: 356(STSNLAS)의 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상 상동하는 서열을 갖는 경쇄 CDR2 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 단편은 SEQ ID NO: 357(HQYHRSPPTF)의 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상 상동하는 서열을 갖는 경쇄 CDR3 서열을 포함한다.
- [0038] 일 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 SEQ ID NO: 352, 353 및 354에 따른 아미노산 서

열을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 SEQ ID NO: 355, 356 및 357에 따른 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 추가의 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 SEQ ID NO: 352, 353, 354, 355, 356 및 357에 따른 아미노산을 포함하는 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2 및 경쇄 CDR3을 포함한다. 또 다른 추가의 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 단편은 키메라 또는 인간화이다.

[0039] 통상의 지식을 가진 자는 임의의 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3; 및 임의의 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 항체 또는 이의 결합 단편을 형성하기 위해, 본원에 제공되는 항체의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR가 독립적으로 선택되거나, 혼합 및 매칭될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 당업자는 본원에 제공되는 항체로부터 임의의 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 또는 결합 단편을 형성하기 위해, 본원에 제공되는 항체의 중쇄 및 경쇄 가변부가 독립적으로 선택되거나, 혼합 및 매칭될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0040] 일 구현예에서, 본원에 제공되는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 제공되는 CDR로부터 선택되는 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR를 포함하거나, 본원에 제공되는 CDR의 보존적 변이체(conservative variants)를 포함하는 키메라 항체 또는 단편이다. 다른 구현예에서, 본원에 제공되는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 제공되는 CDR로부터 선택되는 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR를 포함하거나, 본원에 제공되는 CDR의 보존적 변이체를 포함하는 인간화 항체 또는 단편이다. 일 구현예에서, 본원에 제공되는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 제공되는 서열을 포함하는 경쇄 및/또는 중쇄 또는 이들의 보존적 변이체를 포함한다. 일 구현예에서, 보존적 변이체는 본원에 제공되는 참조 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상 상동하는 서열을 갖는다. 일 구현예에서, 보존적 변이체는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 10개 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함한다.

[0041] 일부 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 CB1에 결합하고, 감소된 작동인자 기능을 나타낸다. 일 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 CB1에 결합하고, 하나 이상의 Fc 영역 변형(modifications)를 포함한다. 추가의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 CB1에 결합하고, Fc 영역에서 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 추가의 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 228 및/또는 330 및/또는 331 위치에서 돌연변이를 갖는다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Fc 영역의 228 위치에서 돌연변이를 가지며, 상기 Fc 영역은 IgG4의 동종형(isotype)이다. 추가의 구현예에서, 돌연변이는 S228P이다. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 330 위치 및/또는 331 위치에서 돌연변이를 갖는다. 추가의 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 330 및/또는 331 위치에서 돌연변이를 가지며, 상기 Fc 영역은 IgG2의 동종형이다. 추가의 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Fc 영역에서 다음의 돌연변이를 갖는다: A330S 및 P331S. 다른 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하이브리드 Fc 영역인 Fc 영역을 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, Fc 영역은 하이브리드 IgG2/IgG4 Fc 영역이며, CH1 및 경첩 영역은 IgG2로부터 파생되며, CH2 및 CH3 영역은 IgG4로부터 파생된다.

[0042] 따라서, 일 구현예에서, 본원에 제공되는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 제공되는 CDR로부터 선택되는 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR를 포함하거나, 본원에 제공되는 보존적 변이체를 포함하는 키메라 또는 인간화 항체 또는 단편이며, 분리된 항체 또는 이의 단편은 항체 작동인자 기능을 변형시키는 변형을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 352-357에 따른 경쇄 CDR 및 중쇄 CDR를 포함하거나, 이들의 보존적 변이체를 포함하며, 추가적으로 IgG2-IgG4 하이브리드 Fc 영역, 330 및 331 위치에서 아미노산 돌연변이(예를 들어, A330S 및 P331S)를 포함하는 IgG2 Fc 영역, 또는 228 위치에서 아미노산 돌연변이(예를 들어, S228P)를 포함하는 IgG4 Fc 영역을 포함한다.

[0043] 일 구현예에서, 본 발명은 CB1에 결합하는 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 항체 또는 단편은 CB1 수용체에 대해 약 70nM 이하, 약 60nM 이하, 약 50nM 이하, 약 40nM 이하, 약 30nM 이하, 약 25nM 이하, 약 20nM 이하, 약 15nM 이하, 약 10nM 이하, 약 8nM 이하, 약 6nM 이하, 약 5nM 이하, 약 4nM 이하, 약 3nM 이하, 약 2nM 이하 또는 약 1nM 이하의 결합친화도 Kd를 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명은 CB1에 결합하는 분리된 항체 또는 이의 단편을 제공하며, 항체 또는 단편은 CB1 수용체에 대해 약 1nM 내지 약 100nM, 약 2nM 내지 약 75nM, 약 3nM 내지 약 50nM, 약 4nM 내지 약 10nM의 범위의 결합친화도 Kd를 갖거나, CB2 수용체에 대해 약 50nM 또는 약 40nM 또는 약 30nM 또는 약 20nM 또는 약 10nM 또는 약 5nM 또는 약 4nM 또는 약 3nM 또는 약 2nM 또는 약 1nM의 결합친화도 Kd를 갖는다.

[0044] 일 구현예에서, 본 발명은 저분자 리모나반트 보다 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 6배 이상, 7배 이

상, 8배 이상, 9배 이상, 10배 이상, 11배 이상, 12배 이상, 13배 이상, 14배 이상 또는 15배 이상의 효능으로 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 항체 또는 단편, 또는 리모나반트의 효능은 cAMP 분석에서 CB1 수용체 길항제-매개 신호전달의 억제를 통해 측정된다. 추가의 구현예에서, 분리된 항체 및 이의 항원 결합 단편은 인간화이다.

[0045] 일 구현예에서, 본 발명은 CB1에 결합하는 분리된 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 상응하는 비인간화 또는 키메라 항체 보다 더 큰 결합친화도 및/또는 더 큰 효능을 나타내고, 인간화 항체 또는 단편, 및 상응하는 비인간화 또는 키메라 항체는 동일한 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR를 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 본 발명은 각각 SEQ ID NO: 352, 353, 354, 355, 356 및 357에 따른 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3과 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 인간화 항체 또는 이의 단편을 제공하며, 인간화 항체는 CB1 수용체에 대하여 더 큰 결합친화도를 나타내고/나타내거나 CB1 수용체 효능제의 억제에 대해 더 큰 효능을 나타낸다. 일 구현예에서, 본원에 제공되는 인간화 항체 및 단편은 상응하는 비인간화 또는 키메라 항체에 비해 50% 이상 더 큰, 100% 이상 더 큰, 2배 이상 더 큰, 3배 이상 더 큰, 4배 이상 더 큰, 5배 이상 더 큰 또는 10배 이상 더 큰 효능을 나타낸다. 추가의 구현예에서, 효능은 CB1-cAMP 생성의 억제를 통해 측정된다.

[0046] 본원에 제공되는 CB1 수용체 항체의 효능은 임의의 공지된 방법을 통해 측정될 수 있다. 예를 들어, 일 구현예에서, 본원에 제공되는 항체 및 단편의 효능은 세포내 cAMP 레벨 또는 ERK 인산화 반응을 통해 측정된다. 예를 들어, 효능은 cAMP 기능 분석(Cisbio)에서 cAMP 생성의 억제를 통해 측정될 수 있거나, 웨스턴 블랏에서 WIN55,212-유도 ERK 인산화 반응의 억제 레벨을 통해 측정될 수 있다.

[0047] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에서 제공하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 CB1 수용체 결합에 대해 경쟁할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 다른 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재되는 항체 또는 항원 결합 단편으로써 CB1 수용체의 본질적으로 동일한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 이러한 항체는 통상적인 경쟁적 결합 분석(competition binding assay)을 사용하여 확인할 수 있다. 특정 구현예에서, 경쟁은 ELISA, 유동세포분석 또는 표면 플라즈몬 공명(SPR) 분석법에 의해 측정된다.

[0048] 일부 구현예에서, 항체 및 이의 단편은 추가의 치료제, 세포독성제, 면역부착분자 및 영상화제를 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제와 접합한다. 일부 구현예에서, 영상화제는 방사선표지, 효소, 형광표지, 발광표지, 생물발광표지, 자기표지 및 비오틴으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0049] 일 양태에서, CB1 수용체 발현 세포가 본원에 기재되는 항체 또는 이의 단편과 접촉하는 단계를 포함하는 CB1 수용체의 신호 활성 조절 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 CB1 수용체 신호 활성의 억제를 야기한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 증가된 CB1 수용체 신호 활성을 야기한다. 일부 구현예에서, CB1 수용체 신호 활성의 조절은 알로스테릭 조절인자인 것과 같이 간접적이다. 일부 구현예에서, CB1 수용체 신호 활성의 조절은 베타 아레스틴 매개 신호에 비해 Galpha i/o 매개 신호에 편향적이다.

[0050] 일 양태에서, 이를 필요로 하는 개체에 있어서 CB1 수용체의 길항 작용 (antagonism) 또는 효능 작용(agonism)에 반응하는 질병 또는 질환 치료방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같이 개체에 항-CB1 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 개체는 포유동물이다. 추가의 구현예에서, 상기 개체는 인간이다. 일부 구현예에서, 상기 질병 또는 질환은 비만, 당뇨, 이상지혈증, 대사성질환, 섬유증, 비알콜성 지방간염(NASH), 간질환, 원발성담증간경변, 신장질환, 신장 섬유증, 만성신부전, 골다공증, 죽상경화증, 심혈관계질환, 암, 염증성질환, 통증, MS 경직 및 녹내장을 포함하는 안과질환이다. 일부 구현예에서, 상기 질병 또는 질환은 예를 들어, 비만, 당뇨, 섬유증, 간질환, 심혈관계 질환 또는 암이며, 상기 방법은 CB1 수용체 활성의 억제를 야기한다. 일부 구현예에서, 질병 또는 질환은 예를 들어, 통증 또는 녹내장이며, 상기 방법은 CB1 수용체 활성의 활성화 또는 증가를 야기한다.

[0051] 일 양태에서, 세포가 본원에 제공되는 CB1 수용체 결합 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉하는 단계를 포함하는, 세포, 조직 또는 개체에서의 CB1 수용체 검출방법이 제공된다. 일 구현예에서, 상기 세포는 개체 내에 존재한다. 다른 구현예에서, 상기 세포는 인간 개체내에 존재한다. 다른 구현예에서, 세포에서의 CB1 수용체 발현 레벨은 질병 상태와 관련이 있다. 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 인간 질환의 진단 및/또는 예후를 위한 도구으로써 CB1 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 및 이의 단편의 사용방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재되는 CB1 수용체 항체 및 단편의 사용을 포함하는 CB1 수용체 이미징 방법을 제공한다. 일 구현예에서, CB1 수용체 검출방법은 CB1 수용체와 선택적으로 결합하는 본원에 기재되는 CB1 수용체 항체 또는 이의 단편으로 달성된다. 추가의 구현예에서, 선택적 CB1 수용체 항체 또는 이의 단편은 효능 또는 길항 활성을



나타내지 않는다. 추가의 구현예에서, 선택적 CB1 수용체 항체 또는 이의 단편은 내재화(internalize)되지 않는다. 일 구현예에서, 본 발명은 예를 들어, 방사선표지, 효소, 형광표지, 발광표지, 생물발광표지, 자기표지 또는 비오틴과 같은 영상화제와 접합하는 CB1 수용체 항체 또는 단편의 사용을 포함하는 진단 또는 이미징 방법을 제공한다.

[0052] 일 구현예에서, 본 발명은 CB1 수용체에 특이적으로 결합하는 분리된 항체 또는 이의 단편을 발현하는 숙주 세포를 제공한다. 다른 구현예에서, 면역 포유동물을 정제된 CB1 수용체 또는 이의 항원 단편, CB1/지질 복합체, CB1 수용체 iCAPS 및/또는 CB1 수용체 DNA로 면역화하는 단계를 포함하는, 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편의 제조방법이 제공된다. 추가의 구현예에서, 면역화된 포유동물은 마우스이다. 다른 구현예에서, 면역화된 포유동물로부터 세포를 수확하기 이전에, 포유동물은 정제된 CB1 또는 이의 항원 단편, CB1/지질 복합체, CB1 수용체 iCAPS 및/또는 CB1 수용체 DNA로 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 5회 이상 면역화된다. 추가의 구현예에서, CB1 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편은 면역화된 포유동물로부터 유래되는 세포를 포함하는 하이브리도마 세포주로부터 생성된다. 다른 구현예에서, CB1 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편은 파지 디스플레이 라이브러리로부터 생성된다. 추가의 구현예에서, 파지 디스플레이 라이브러리는 면역화된 포유동물의 분리된 세포로부터 유래된다. 추가의 구현예에서, 파지 디스플레이 라이브러리는 나이브(naive) 인간 면역글로불린 서열로부터 유래된다.

[0053] 일 양태에서, 본 발명은 인간 카나비노이드 1(CB1) 수용체에 선택적으로 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편과 같은 항원 결합 단백질을 제공한다. 항체 및 이의 단편은 CB1 수용체를 효능 또는 길항 작용하거나, 효능 또는 길항 활성없이 CB1을 선택적으로 인식하는 기능적 항체이다.

[0054] 본원에 사용되는 용어로서, "항체"는 적어도 하나의 항원-결합 도메인을 갖는 결합 단백질을 의미하며, 재조합 폴리펩타이드, 융합 단백질 및 면역접합체를 포함하는 단일클론 항체 단편 및/또는 이들의 변이를 포함한다. 따라서, 용어 "항체", "항체 단편" 및 "항체 변이체"는 본원에서 호환적으로 사용된다. 본 발명의 항체 단편의 예로는 VL, VH, CL 및 CHI 도메인으로 이루어진 Fab 단편; VH 및 CHI 도메인으로 이루어진 Fc 단편; VL 및 VH로 이루어진 Fv 단편; VH 도메인으로 이루어진 dAb 단편; 분리된 CDR 영역; 2개의 연결된 Fab 단편을 포함하는 2가 단편 F(ab')<sub>2</sub>; 및 단쇄 Fv 분자(scFv)를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 제공되는 CB1 수용체 결합 항체는 마우스, 랫트, 래빗, 영장류, 라마 및 인간을 포함하는 임의의 종으로부터 생성될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. CB1 수용체 결합 항체는 키메라, 인간화 또는 완전한 인간 항체일 수 있다.

[0055] 본원에 사용되는 용어로서, "유래되는"은 참조 항체 또는 다른 결합 단백질에 대한 분자 또는 폴리펩타이드를 의미하는데 사용되는 경우에는, 참조 항체 또는 다른 결합 단백질과 동일한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있는 분자 또는 폴리펩타이드를 의미한다.

[0056] 구체적으로 언급하지 않는 한, 단수의 사용은 복수를 포함한다. 구체적으로 언급하지 않는 한, 단어 "일" 또는 "하나"는 "적어도 하나"를 의미한다. 별도로 언급하지 않는 한, "또는"의 사용은 "및/또는"을 의미한다. "적어도 하나"의 어구의 의미는 "하나 이상"의 어구의 의미와 동일하다. 또한, "포함하는" 뿐만 아니라 "포함" 및 "포함되는"과 같은 다른 형태의 용어의 사용은 제한되지 않는다. 또한, "요소" 또는 "성분"과 같은 용어는 구체적으로 언급하지 않는 한, 하나의 단위를 포함하는 요소 또는 성분과 하나 이상의 단위를 포함하는 요소 또는 성분 모두를 포함한다.

[0057] 본원에 기재되는 항체 및 이의 항원-결합 단편은 카나비노이드 1(CB1) 수용체에 특이적이다. "특이적"이란, CB1 수용체에 결합하는 항체 및 이의 단편이 임의의 다른 표적에 비해 더 큰 친화도(즉, 더 낮은 결합친화도 Kd 값)로 CB1 수용체와 결합하는 것을 의미한다. 따라서, CB1 수용체에 대해 특이적인 항체 및 이의 단편은 임의의 다른 카나비노이드 수용체 또는 임의의 다른 GPCR 또는 임의의 다른 표적에 비해 더 큰 친화도(즉, 더 낮은 결합친화도 Kd 값)로 CB1 수용체와 결합한다. 항체 및 단편 또는 이들의 변이체는 CB1 수용체에 대하여 약 0.01nM 내지 약 500nM, 약 0.02nM 내지 약 250nM, 약 0.02 내지 약 200nM, 약 0.05 내지 약 100nM, 약 0.05 내지 약 50nM 범위의 결합친화도 Kd 값을 가질 수 있다. 항체 및 이의 단편은 CB1 수용체에 대하여 약 500nM, 약 250nM, 약 200nM, 약 150nM, 약 100nM, 약 75nM, 약 50nM, 약 25nM, 약 10nM, 약 5nM, 약 1nM, 약 500pM, 약 250pM, 약 100pM, 약 50pM 또는 약 10pM의 결합친화도 Kd 값을 가질 수 있다. 항체 및 이의 단편은 CB1 수용체에 대하여 약 100nM 이하, 약 75nM 이하, 약 50nM 이하, 약 10nM 이하, 약 1nM 이하, 약 500pM 이하 또는 약 100pM 이하의 결합친화도 Kd 값을 가질 수 있다.

[0058] 본원에 사용되는 용어로서, "효능제(agonist)"는 다른 화합물 또는 수용체 부위의 신호 활성을 향상시키는 화합

물을 의미한다.

[0059] 본원에 사용되는 용어로서, "길항제(antagonist)"는 수용체 부위에서 다른 화합물의 신호 활성을 억제, 감소 또는 예방하는 화합물을 의미하며, 보다 일반적으로는 수용체의 활성 및/또는 신호 활성을 감소 또는 예방하는 화합물을 의미한다.

[0060] "알로스테릭 조절인자(allosteric modulator)"는 다른 화합물의 효능적 효과를 간접적으로 조절하는 화합물이다. 예를 들어, 알로스테릭 조절인자는 단백질 구조 내에 구조적 변화를 유도함으로써 수용체 효능제의 효능적 효과를 간접적으로 조절할 수 있다. 알로스테릭 조절인자는 양성(효능제 화합물의 효능적 효과를 증폭) 또는 음성(효능제 화합물의 효과를 감소) 조절인자일 수 있다.

[0061] 본원에서 사용되는 용어로서, "치료" 또는 "치료하는"은 치료법 및 예방법 또는 예방책 모두를 의미한다. 치료를 필요로 하는 개체는 질병 또는 질환이 이미 발병된 개체뿐만 아니라 질병 또는 질환이 발달될 수 있는 개체일 수 있고, 질병 또는 질환을 예방, 지연 또는 감소시키는 것을 목적으로 하는 개체이다. 본원에 기재되는 "치료"방법은 본원에 기재되는 항체 또는 항원 결합 단편을 개체에게 투여하는 것으로, 예를 들어, CB1-관련 질병 또는 질환(예를 들어, 섬유성 질환)을 갖는 개체 또는 이러한 질병 또는 질환을 갖는 체질의 개체에, 질병 또는 질환, 또는 반복성 질병 또는 질환의 중증도를 예방, 치유, 지연, 감소하거나, 이들의 하나 이상의 증상을 개선시키거나, 이러한 치료의 부재에서 예상되는 개체의 생존을 연장시키기 위해 사용된다. 본원에 사용되는 용어로서, "개체"는 포유동물, 예컨대, 설치류, 고양이과, 개과 및 영장류를 의미한다. 바람직하게는 본 발명에 따른 개체는 인간이다.

[0062] 본원에 사용되는 "치료 유효량"은 개체에 대한 치료 및/또는 예방 효과를 제공하기에 필요한 화합물 또는 조성물의 양을 의미한다. 치료 유효량은 치료되는 개체 및 질병 상태, 개체의 몸무게 및 연령, 질병 상태의 중증도, 투여 방법 등에 따라 달라질 수 있으며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 투여량은 예를 들어, 본원에 기재되는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 약 1ng 내지 약 10,000mg, 약 1 $\mu$ g 내지 약 5,000mg, 약 1mg 내지 약 1,000mg, 약 10mg 내지 약 100mg의 범위일 수 있다. 투여방식은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 또한, 유효량은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 임의의 독성 또는 해로운 효과(즉, 부작용)가 유의한 효과에 의해 최소화되거나 가려지는 것이다.

## [0063] I. 변형된 항-CB1 항체

[0064] 특정 구현예에서, 본원에 기재되는 항-CB1 수용체 항체는 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다. 본원에 기재되는 항-CB1 수용체 항체의 변형된 형태는 임의의 공지된 기술을 사용하여 제조될 수 있다.

[0065] 일부 구현예에서, 항-CB1 수용체 항체 및 이의 단편은 추가의 치료제, 세포독성제, 면역부착분자 및 영상화제를 포함하는 군으로부터 선택되는 제제를 추가적으로 포함하는 접합체이다. 일부 구현예에서, 영상화제는 방사선표지, 효소, 형광표지, 발광표지, 생물발광표지, 자기표지 및 비오틴으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 영상화제는 <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>35</sup>S, <sup>64</sup>Cu, <sup>89</sup>Zr, <sup>90</sup>Y, <sup>99</sup>Tc, <sup>111</sup>In, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>177</sup>Lu, <sup>166</sup>Ho 및 <sup>153</sup>Sm로 이루어진 군으로부터 선택되는 방사선표지이다. 일부 구현예에서, 치료제 또는 세포독성제는 면역억제제, 면역자극제, 항-대사물질, 알킬화제, 항생제, 성장인자, 사이토카인, 항-혈관신생제, 항-유사분열제, 안트라사이클린, 독소 및 세포사멸제를 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0066] 일 구현예에서, 본원에 기재되는 분리된 항-CB1 수용체 항체 또는 항원 결합 단편은 CB1 길항제에 접합한다. 공지된 CB1 길항제의 비제한적인 예는 리모나반트, 타라나반트, VD60, Isis-414930 안티센스 CB1, JD5037, AM6545 및 TM38837을 포함한다. 일 구현예에서, 본원에 기재되는 분리된 항-CB1 수용체 항체 또는 항원 결합 단편은 리모나반트에 접합한다. 일 구현예에서, 세포독성제에 접합하는 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 CB1 수용체 효능제이다. 다른 구현예에서, 세포독성제에 접합하는 분리된 항체 또는 항원 결합 단편은 CB1 수용체 중성 바인더이며, 이는 수용체 내제화를 야기할 수 있다.

[0067] 다른 양태에서, 본원에 기재되는 분리된 항-CB1 수용체 항체 또는 항원 결합 단편은 화학치료제에 접합한다. "화학치료제"는 암 치료에 유용한 화학 화합물이다. 화학치료제의 예는 알킬화제 예컨대, 티오테파(thiotepa) 및 사이톡산®(CYTOXAN®) 사이클로포스포미드(cyclophosphamide); 알킬 설포네이트 예컨대, 부설판(busulfan), 임포설판(improsulfan) 및 피포설판(piposulfan); 아지리딘(aziridines) 예컨대, 벤조도파(benzodopa), 카보쿠온(carboquone), 메투레도파(meturedopa) 및 우레도파(uredopa); 알트레타민(al tretamine), 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리에틸올로

멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸아멜아민; 아세토게닌(acetogenins)(특히 불라타신(bullatacin) 및 불라타시논(bullatacinone)); 캄프로테신(camptothecin)(합성 유사체 토폠테칸(topotecan)을 포함); 브리오스타틴(bryostatins); 칼리스타틴(callystatin); CC-1065(이의 아도젤레신(adozelesin), 카젤레신(carzelesin) 및 비젤레신(bizelesin) 합성 유사체를 포함); 크립토파이신(cryptophycins)(특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 돌라스타틴(dolastatin); 듀오카마이신(duocarmycin)(합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1을 포함); 엘레우테로빈(eleutherobin); 판크라티스타틴(pancratistatin); 사코딕티인(sarcodictyin); 스폰기스타틴(spongistatin); 질소 머스타드 예컨대, 클로람부실(chlorambucil), 클로르나파진(chloronaphazine), 클로포스프아미드(cholophosphamide), 에스트라무스틴(estramustine), 이포스프아미드(ifosfamide), 메클로르에타민(mechlorethamine), 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 메팔란(melphalan), 노베티친(novembichin), 페네스테린(phenesterine), 프레드니무스틴(prednimustine), 트로포스프아미드(trofosfamide), 우라실 머스타드; 니트로소우레아(nitrosoureas) 예컨대, 카무스틴(carmustine), 클로로조토신(chlorozotocin), 포테무스틴(fotemustine), 로무스틴(lomustine), 니무스틴(nimustine) 및 라니무스틴(ranimustine); 항생제 예컨대, 에네다이인(enediynes) 항생제(예를 들어, 칼리케아미신(calicheamicin), 특히 칼리케아미신 감마 11 및 칼리케아미신 오메가 11(예를 들어, Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186(1994) 참조); 다이네마이신(dynemicin) A를 포함하는 다이네마이신; 비스포스포네이트, 예컨대, 클로드로네이트(clodronate); 에스페라마이신(esperamicin); 뿐만 아니라 네오카지노스타틴(neocarzinostatin) 발색단 및 관련 발색단백질 에네다이인 항생제 발색단, 아클라시노마이신(aclacinomysins), 악티노마이신(actinomycin), 아우쓰라마이신(authramycin), 아자세린(azaserine), 블레오마이신(bleomycins), 각티노마이신(cactinomycin), 카라비신(carabicin), 카미노마이신(carminomycin), 카지노필린(carzinophilin), 크로모마이시니스(chromomycinis), 닥티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 데토루비신(detorubicin), 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신®(ADRIAMYCIN®) 독소루비신(doxorubicin)(모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤피노-독소루비신 및 데옥시독소루비신 포함), 에피루비신, 에소루비신(esorubicin), 이다루비신(idarubicin), 마셀로마이신(marcellomycin), 미토마이신 예컨대, 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신(nogalamycin), 올리보마이신(olivomycin), 펩로마이신(peplomycin), 포트피로마이신(potfiromycin), 퓨로마이신(puromycin), 쿠엘라마이신(quelamycin), 로도루비신(rodorubicin), 스트렙토니그린(streptonigrin), 스트렙토조신(streptozocin), 튜버시딘(tubercidin), 우베니멕스(ubenimex), 지노스타틴(zinostatin), 조루비신(zorubicin); 항-대사물질 예컨대, 메토크세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체 예컨대, 데노프테린(denopterin), 메토크세이트, 프테로프테린(pteropterin), 트리메트렉세이트(trimetrexate); 퓨린 유사체 예컨대, 플루다라빈(fludarabine), 6-머캅토피린, 티아미프린(thiamiprine), 티오구아닌(thioguanine); 피리미딘 유사체 예컨대, 안시타빈(ancitabine), 아자시티딘(azacitidine), 6-아자유리딘(azauridine), 카모푸르(carmofur), 사이타라빈(cytarabine), 다이데옥시유리딘, 독시플루리딘(doxifluridine), 에노시타빈(enocitabine), 플록스유리딘(floxuridine); 안드로겐 예컨대, 칼루스테론(calusterone), 드로모스타놀론(dromostanolone) 프로피오네이트, 에피티오스타놀(epitostanol), 메피티오스탄(mepitostane), 테스토락톤(testolactone); 항-아드레날 예컨대, 아미노글루테티미드, 미토탄(mitotane), 트리로스탄(trilostane); 엽산 보충제 예컨대, 프롤린산(frolinic acid); 아세글라톤(aceglatone); 알도포스프아미드 글리코사이드(aldophosphamide glycoside); 아미노레불린산(aminolevulinic acid); 에닐우라실(eniluracil); 암사크린(amsacrine); 베스트라부실(bestrabucil); 비산트렌(bisantrene); 에다트락세이트(edatraxate); 데포파민(defofamine); 데메콜친(demecolcine); 디아지쿠온(diaziquone); 엘포르니틴(elfornithine); 엘립티늄(elliptinium) 아세테이트; 에포틸론(epothilone); 에토글루시드(etoglucid); 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난(lentinan); 로니다이닌(lonidainine); 메이탄시노이드(maytansinoid) 예컨대, 메이탄신(maytansine) 및 안사미토신(ansamitocin); 미토구아존(mitoguazone); 미톡산트론(mitoxantrone); 모피단몰(mopidanmol); 니트라에린(nitraerine); 펜토스타틴(pentostatin); 페나메트(phenamet); 피라루비신(pirarubicin); 로속산트론(losoxantrone); 포도필린산(podophyllinic acid); -에틸하이드라지드; 프로카바진(procarbazine); PSK® 폴리사카라이드 결합체(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 라족산(razoxane); 리족신(rhizoxin); 시조피란(sizofiran); 스피로게르마늄(spirogermanium); 테누아존산(tenuazonic acid); 트리아지쿠온(triaziquone); 2,2',22''-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센(trichothecene)(특히 T-2 독소, 베라쿠린(verracurin) A, 로리딘(roridin) A 및 안구이딘(anguidine)); 우레탄(urethan); 빈데신(vindesine); 다카바진(dacarbazine); 만노무스틴(mannomustine); 미토브로니톨(mitobronitol); 미톨락톨(mitolactol); 피포브로만(pipobroman); 가사이토신(gacytosine); 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스프아미드; 티오테파; 톡소이드(toxoids), 예를 들어, 탁솔®(TAXOL®) 파클리탁셀(paclitaxel)(Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), 아브락산™(ABRAXANE™) 크레모포르-부제(Cremophor-free), 알부민-조작된 나노입자 제형의

파클리탁셀(paclitaxel)(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) 및 탁소테레®(TAXOTERE®) 독세탁셀(doxetaxel)(Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France); 클로란부신(chloranbucil); 겐자르®(GEMZAR®) 겐시타빈(gemcitabine); 6-티오구아닌; 메캅토푸린; 메토트렉세이트(methotrexate); 백금 유사체 예컨대, 시스플라틴(cisplatin) 및 카보플라틴(carboplatin); 빈블라스틴(vinblastine); 백금; 에토포사이드(etoposide)(VP-16); 이포스포아미드(ifosfamide); 미톡산트론(mitoxantrone); 빈크리스틴(vincristine); 나벨빈®(NAVELBINE®) 비노렐빈(vinorelbine); 노반트론(novantrone); 테니포시드(teniposide); 에다트렉세이트(edatrexate); 다우노마이신(daunomycin); 아미노프테린(aminopterin); 젤로다(xeloda); 이반드로네이트(ibandronate); CPT-11; 토포이소머라제(topoisomerase) 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴(DMFO); 레티노이드 예컨대, 레티노산; 카페시타빈; 및 상기 화학치료제 중 어느 하나의 약학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체를 포함한다. 또한, 상기 정의는 프로테아좀(proteasome) 억제제 예컨대, 보르테조미(bortezomib)(벨카데(Velcade)), BCL-2 억제제, IAP 길항제(예를 들어, Smac 모방/xIAP 및 cIAP 억제제 예컨대, 특정 펩타이드, 피리딘 화합물 예컨대, (S)-N-{6-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1-[5-(4-플루오로-벤조일)-피리딘-3-일메틸]-2-옥소-1,2-디하이드로-피리딘-3-일}-2-메틸아미노-프로피온아미드, xIAP 안티센스), HDAC 억제제(HDACI) 및 키나아제(kinase) 억제제(소라페닙(Sorafenib))를 포함한다. 일 구현예에서, 세포독성제에 접합하는 분리된 항체 또는 항원 결합 단편은 CB1 수용체 효능제이다.

[0068] 일부 구현예에서, 결합 단백질은 제제에 직접적으로 접합한다. 다른 구현예에서, 결합 단백질은 연결기를 통해 제제에 접합한다. 적합한 연결기는 본원에 기재되는 아미노산 및 폴리펩타이드를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 연결기는 절단 또는 비-절단될 수 있다.

[0069] 특정 구현예에서, 항체 및 이의 단편은 이중특이성(bispecific) 또는 이중기능성(bifunctional) 항체이다. 용어 "이중특이성 항체"는 하나의 단일 분자 내에 2개의 항체의 항원-결합 부위와 결합하는 분자를 의미한다. 따라서, 이중특이성 항체는 2개의 상이한 항원에 동시에 결합할 수 있다. 이중특이성 항체는 일반적으로 2개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍 및 2개의 상이한 결합 부위 또는 에피토프를 갖는 인공 하이브리드 항체이다. 이중특이성 항체는 단일클론 항체, 바람직하게는 인간 또는 인간화 항체일 수 있으며, 2개 이상의 상이한 항원에 대해 결합 특이성을 갖는다.

[0070] 일 구현예에서, 이중특이성 항체 및/또는 이의 단편은 CB1 및 두 번째 표적 항원에 대해 직접적인 결합 특이성을 갖는다. 특정 구현예에서, 이중특이성 항체 및/또는 이의 단편은 CB1 및 TGF- $\beta$ , 2-AG, PDGF- $\beta$ , IL-6, 아난다미드(AEA) 또는 LOXL-2에 대해 직접적인 결합 특이성을 갖는다.

[0071] 본원에 기재되는 항체 및 단편은 탄산무수화효소(carbonic anhydrase) IX, 알파-페토탄백질(alpha-fetoprotein),  $\alpha$ -액티닌-4, A3, A33 항체에 대해 특이적인 항원, ART-4, B7, Ba 733, BAGE, BrE3-항원, CA125, CAMEL, CAP-1, CASP-8/m, CCCL19, CCCL21, CD1, CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11A, CD14, CD15, CD16, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD29, CD30, CD32b, CD33, CD37, CD38, CD40, CD40L, CD45, CD46, CD52, CD54, CD55, CD59, CD64, CD66a-e, CD67, CD70, CD74, CD79a, CD80, CD83, CD95, CD126, CD132, CD133, CD138, CD147, CD154, CDC27, CDK-4/m, CDKN2A, CXCR4, 콜론-특이적 항원-p(CSAp), CEA(CEACAM5), CEACAM1, CEACAM6, c-met, DAM, EGFR, EGFRvIII, EGP-1, EGP-2, ELF2-M, Ep-CAM, Flt-1, Flt-3, 엽산 수용체, G250 항원, GAGE, gp100, GROB, HLA-DR, HM1.24, 인유모막성고나도트로핀(HCG) 및 이의 서브유닛, HER2/neu, HMGB-1, 저산소증-유도인자(HIF-1), HSP70-2M, HST-2, Ia, IGF-1R, IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IL-2, IL-4R, IL-6R, IL-13R, IL-15R, IL-17R, IL-18R, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23, IL-25, 인슐린-유사 성장인자-1(IGF-1), KC4-항원, KS-1-항원, KS1-4, Le-Y, LDR/FUT, 대식세포 이동 억제인자(MIF), MAGE, MAGE-3, MART-1, MART-2, NY-ESO-1, TRAG-3, mCRP, MCP-1, MIP-1A, MIP-1B, MIF, MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5, MUM-1/2, MUM-3, NCA66, NCA95, NCA90, PAM-4 항체에 대해 특이적인 항원, 태반 성장인자, p53, PLAGL2, 전립선산 포스파타아제, PSA, PRAME, PSMA, PIGF, IGF, IGF-1R, IL-6, RS5, RANTES, T101, SAGE, S100, 서바이빈(surviving), 서바이빈 -2B, TAC, TAG-72, 테나신(tenascin), TRAIL 수용체s, TNF- $\alpha$ , Tn 항원, 톰슨-프레덴레이치(Thomson-Friedenreich) 항원, 종양괴사 항원, VEGFR, ED-B 피브로넥틴(fibronectin), WT-1, 17-1A-항원, 보체 인자 C3, C3a, C3b, C5a, C5, 혈관신생 마커, bcl-2, bcl-6, Kras, cMET, 종양유전자(oncogene) 마커 및 종양유전자 생성물(oncogene product)(예를 들어, Sensi et al., Clin Cancer Res 2006, 12:5023-32; Parmiani et al., J Immunol 2007, 178:1975-79; Novellino et al. Cancer Immunol Immunother 2005, 54:187-207 참조)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 표적 항원에 결합할 수 있다.

[0072] 이중특이성 항체의 제조방법은 공지되어 있다. 전통적으로, 이중특이성 항체의 제조법 제조는 2개의 면역글로불린 중쇄/경쇄 쌍의 동시발현에 기반하며, 2개의 중쇄는 상이한 특이성을 갖는다(Milstein et al., Nature



305:537(1983)). 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 랜덤 배열로 인해, 하이브리도마(쿼드로마; quadromas)는 10개의 상이한 항체 분자의 전위 혼합물을 생산하며, 이들 중 하나만이 적합한 이중특이성 구조를 갖는다. 적합한 분자의 정제는 일반적으로 친화도 크로마토그래피 단계로 수행된다. 유사한 절차가 WO 93/08829 및 Traunecker *et al.*, EMBO J 10:3655(1991)에 개시되어 있다. 이중특이성 항체의 다른 제조방법은 예를 들어, Kufer *et al.*, Trends Biotech 22:238-244, 2004에서 제공된다.

[0073] 목적하는 결합 특이성을 갖는 항체 가변 도메인은 면역글로불린 불변 도메인 서열로 융합될 수 있다. 상기 융합체는 바람직하게는 적어도 일부의 정첩(hinge), C<sub>H2</sub> 및 C<sub>H3</sub> 영역을 포함하는 면역글로불린 중쇄 불변 도메인을 갖는다. 이는 적어도 하나의 융합체에 존재하는 경쇄 결합에 필요한 부위를 포함하는 첫번째 중쇄 불변부(C<sub>H1</sub>)를 가질 수 있다. 원하는 경우, 면역글로불린 중쇄 융합체를 코딩하는 DNA 및 면역글로불린 경쇄가 독립된 발현 벡터에 삽입되며, 적합한 숙주 유기체로 동시-형질전환된다. 이중특이적 항체 생성의 자세한 내용은 예를 들어 Suresh *et al.*, Meth Enzym 121:210(1986)을 참조한다. 다양한 제조방법은 항체 단편(Carter *et al.*(1995), J. Hematotherapy 4: 463-470; Pluckthun *et al.*(1997) Immunotechnology 3: 83-105; Todorovska *et al.*(2001) J. Immunol. Methods 248: 47-66) 및 전장 IgG 형식(Carter(2001) J. Immunol. Methods 248: 7-15)과 같이 이중특이성 항체의 효과적인 제조를 위해 개발되었다.

[0074] 별도로 언급하지 않는 한, 본 발명의 실시는 종래에 공지되어 있고, 예를 들어, 분자생물학에서의 방법, Humana Press; Molecular Cloning: 실험 매뉴얼, second edition(Sambrook *et al.*, 1989), 면역학에서의 현재 프로토콜(J. E. Coligan *et al.*, eds., 1991); 면역생물학(C. A. Janeway and P. Travers, 1997); 항체(P. Finch, 1997); 항체: 실질적 접근법(D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); 단일클론 항체: 실질적 접근법(P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); 파지 디스플레이: 실험 매뉴얼(C. Barbas III *et al.*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001); 및 항체 사용: 실험 매뉴얼(E. Harlow and D. Lane(Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)에 개시되어 있는 관습적인 분자생물학, 세포생물학, 생화학 및 면역학 기술을 사용한다.

[0075] 일 양태에서, 본 발명은 예를 들어, CB1 수용체 DNA, CB1 수용체 단백질 또는 CB1/지질 복합체와 같은 CB1 수용체 면역원으로 면역화되는 마우스를 포함하는 본원에 기재되는 항체 및 단편 또는 변이체의 제조방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 마우스는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 5회 이상 면역화된다. 일부 구현예에서, 마우스는 CB1 수용체 DNA로 면역화되며, CB1 수용체 반응은 CB1 수용체 DNA 및/또는 정제된 CB1 수용체 단백질, CB1 수용체 단백질을 포함하는 맴브레인 또는 CB1 수용체 iCAPS로 추가적인 면역화에 의해 증폭된다. 일부 구현예에서, 면역화된 마우스의 세포는 하이브리도마 및 파지 라이브러리를 생성하는데 사용된다.

[0076] 일부 구현예에서, CB1 수용체 항체는 면역화된 마우스로부터 B 세포를 회수하고, CB1 수용체 항체-제조 하이브리도마 세포를 생성함으로써 생성된다. 하이브리도마의 생성은 공지된 기술이며, 항체-제조 세포와 골수종 또는 다른 불멸성 세포의 융합으로 인한 불멸성 항체-제조 하이브리도마 세포주의 생성을 수반한다(예를 들어, Kohler and Milstein, 1975, Nature, 256:495 참조). 하이브리도마 세포에 의해 제조된 단일클론 항체는 통상적인 면역글로불린 정제 수단, 예컨대, 크로마토그래피, 한외여과, 원심분리, 겔 전기영동 및/또는 임의의 다른 공지된 방법으로 상등액으로부터 분리될 수 있다. 상등액 또는 분리된 단일클론 항체를 미성숙 맴브레인에 대한 CB1 수용체 맴브레인으로서의 결합 평가를 통해 CB1 수용체로의 결합을 시험할 수 있다. 예를 들어, 상등액 또는 분리된 단일클론 항체를 ELISA에서 CB1 수용체로의 결합을 시험할 수 있다.

[0077] 본 발명의 다른 양태는 파지 라이브러리의 사용을 포함하는 본원에 기재되는 항체 및 단편 또는 변이체의 제조방법을 포함한다. 파지 디스플레이 기술을 통한 항체의 제조법 생성방법은 공지되어 있다(예를 들어, Winter *et al.*, Annu. Rev. Immunol. 12:433-455(1994), McCafferty *et al.*, Nature 348: 552-553(1990) 및 Clackson *et al.* Nature 352:624(1991) 참조). 일부 구현예에서, 면역화된 마우스의 비장은 항-CB1 수용체 항체의 배열을 분리하고, 이러한 항체로부터 유래되는 다양한 유전자의 랜덤 조합 라이브러리를 형성하는데 사용된다. 일부 구현예에서, 면역화된 마우스의 세포를 사용하여 파지 디스플레이 라이브러리를 생성하는 대신에, 상기 라이브러리는 인간 일차 혈액 림프구의 다양한 중쇄 및 경쇄 유전자로부터 생성된다.

[0078] 일부 구현예에서, 파지 라이브러리는 CB1 수용체 결합 파지에 대해 3 라운드 이상 패닝되고, 이어서, 파지 바인더는 ELISA에 의해 CB1 수용체에 대한 특이적 결합에 대해 스크리닝된다. 이어서, 특이적 바인더가 선택되고, 전체 항체로 전환될 수 있다.

[0079] 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 항체 및 단편은 키메라 항체 또는 인간화 항체이다. 키메라 및 인간화 항체

의 생성방법은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, Lo, Benny, K. C., editor, *Antibody Engineering: Methods and Protocols*, volume 248, Humana Press, New Jersey, 2004에 요약되어 있다.

- [0080] "키메라 항체"는 하나의 종으로부터 유래되는 중쇄 가변부의 적어도 일부 및 경쇄 가변부의 적어도 일부; 및 다른 종으로부터 유래되는 불변부의 적어도 일부를 갖는 항체이다. 예를 들어, 일 구현예에서, 키메라 항체는 무린 가변부 및 인간 불변부를 포함할 수 있다. "인간화 항체"는 비-인간 항체로부터 유래되는 상보성 결정부(CDR); 및 인간 항체로부터 유래되는 프레임워크 영역과 불변부를 포함하는 항체이다.
- [0081] 본원에 사용되는 용어로서, "CDR" 또는 "상보성 결정부"는 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드 모두의 가변부 내에서 발견되는 비접경(noncontiguous) 항원 결합 부위를 의미한다. 이러한 특정 영역은 Kabat *et al.*, *J. Biol. Chem.* 252, 6609-6616(1977) 및 Kabat *et al.*, *Sequences of protein of immunological interest.*(1991), 및 Chothia *et al.*, *J. Mol. Biol.* 196:901-917(1987) 및 MacCallum *et al.*, *J. Mol. Biol.* 262:732-745(1996)에 기재되어 있으며, 상기 정의는 아미노산 잔기를 서로 비교하여, 아미노산 잔기의 중복 또는 부분 집합을 포함한다. Kabat 정의는 서열 가변성에 기반한다. 모든 종의 모든 IG 및 TR V-영역에 대한 IMGT 고유번호는 가변부 구조의 높은 보존에 의존한다(Lefranc, Mp *et al.*, *Dev comp. Immunol.* 27:55-77, 2003). 5,000개 이상의 서열을 얼라이닝(aligning)한 후 설정된 IMGT 번호는 프레임워크 및 CDR의 정의를 고려하여 조합된다. Chothia 정의는 구조적 루프 영역의 위치에 기반한다. 접촉 정의(MacCallum *et al.*)는 복합 결정 구조 및 항체-항원 상호작용의 분석에 기반한다. 상기 인용된 참고문헌 각각에 의해 정의된 CDR를 포괄하는 아미노산 잔기가 비교를 위해 제시된다. 본원에 기재되는 일 구현예에서, 용어 "CDR"은 Kabat 정의에 의해 정의된 CDR이다. 본원에 기재되는 다른 구현예에서, CDR은 IMGT에 의해 정의된 CDR이다.
- [0082] CDR는 일반적으로 에피토프 인식 및 항체 결합에 있어 중요하다. 그러나, 변화는 동족(cognate) 에피토프를 인식하고 결합하는 항체의 능력을 방해하지 않는 CDR를 포함하는 잔기로 이루어질 수 있다. 예를 들어, 에피토프 인식에 영향을 주지 않으면서, 에피토프에 대한 항체의 결합친화도를 증가시키는 변화가 이루어질 수 있다. 몇몇의 연구는 결합 및 발현 레벨과 같은 이들의 특성에 대한 일차 항체 서열의 지식에 기초하여 항체의 서열에서의 다양한 위치에서 하나 이상의 아미노산 변화의 도입 효과를 연구하였다(Yang *et al.*, 1995, *J Mol Biol* 254:392-403; Rader *et al.*, 1998, *Proc Natl Acad Sci USA* 95:8910-8915; and Vaughan *et al.*, 1998, *Nature Biotechnology* 16, 535-539).
- [0083] 따라서, 관심 항체의 당량(equivalents)은 CDR1, CDR2 또는 CDR3, 또는 프레임워크 영역에서의 중쇄 및 경쇄 유전자의 서열 변화에 의해 생성될 수 있으며, 올리고뉴클레오타이드-매개 부위-특이적 변이, 카세트 돌연변이 유발(cassette mutagenesis), 오류가 발생하기 쉬운(error-prone) PCR, DNA 셔플링(shuffling) 또는 *E. coli*의 돌연변이 유발 유전자-균주(mutator-strains)와 같은 방법이 사용된다(Vaughan *et al.*, 1998, *Nat Biotech* 16:535-539; and Adey *et al.*, 1996, Chap. 16, pp. 277-291, in *Phage Display of Peptides and Proteins*, eds. Kay *et al.*, Academic Press). 일차 항체의 핵산 서열의 변화방법은 향상된 친화도를 갖는 항체를 야기할 수 있다(Gram *et al.*, 1992, *Proc Natl Acad Sci USA* 89:3576-3580; Boder *et al.*, 2000, *Proc Natl Acad Sci USA* 97:10701-10705; Davies & Riechmann, 1996, *Immunotech* 2:169-179; Thompson *et al.*, 1996, *J Mol Biol* 256:77-88; Short *et al.*, 2002, *J Biol Chem* 277:16365-16370; alc Furukawa *et al.*, 2001, *J Biol Chem* 276:27622-27628).
- [0084] 예를 들어, 본원에 제공되는 CB1 항체는 하나 이상의 무린 항체 및 인간 프레임워크 및 불변부로부터 유래되는 CDR를 포함할 수 있다. 따라서, 일 구현예에서, 본원에 기재되는 인간화 항체는 상기 항체의 CDR가 유래되는 무린 항체와 동일한 CB1의 에피토프에 결합한다. 예시적인 인간화 항체는 본원에 제공된다. 본원에 제공되는 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR를 포함하는 추가의 인간화 CB1 항체 또는 이들의 변이체는 임의의 프레임워크 서열을 사용하여 생성될 수 있으며, 또한 본 발명에 포함된다. 일 구현예에서, 본 발명에 사용하기 적합한 프레임워크 서열은 본원에 제공되는 프레임워크 서열과 구조적으로 유사한 프레임워크 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 프레임워크는 부모 항체 및 인간 생식세포 계열 VH 및 VK 유전자 간에 상동성을 기반으로 하여 선택된다. 일부 구현예에서, 선택된 프레임 워크는 부모 항체 VH 및 VK 유전자와 높은 상동성을 가지며, 이는 부모 항체에 의해 나타나다록 예측되는 CDR 구조를 지원하는 컴퓨터 모델링 또는 다른 수단에 기반하여 예측된다.
- [0085] 프레임워크 영역에서 추가의 변형이 본원에 제공되는 항체의 특성을 향상시키기 위해 실시될 수 있다. 이러한 추가의 프레임워크 변형은 화학적 변형; 면역성 저하 또는 T 세포 에피토프 제거를 위한 점 돌연변이; 또는 기존 생식세포 계열 서열에서의 잔기로의 복귀 돌연변이를 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 인간화 항체 및 이의 단편은 가변부에 대한 추가의 변형없이 본원에 제공되는 인간 프레임워크 및 그래프트된 CDR를 포함

한다. 인간 프레임워크 복귀 돌연변이를 포함하지 않는 인간화 항체는 본원에서 H0(예를 들어, P1C4-H0)라고 지칭된다. 본 발명의 다른 구현예에서, 인간화 항체 및 이의 단편은 본원에 제공되는 인간 프레임워크 및 그래프트된 CDR를 포함하며, 중쇄 프레임워크 영역 1의 27 및/또는 28 위치에서 아미노산이 복귀 돌연변이 된다. 추가의 구현예에서, 27 위치에서 아미노산은 Gly(G)에서 Tyr(Y)으로 복귀 돌연변이되며; 28 위치에서 아미노산은 Thr(T)에서 Glu(E)로 복귀 돌연변이 된다. 27 및 28 위치에서 이러한 돌연변이를 갖는 인간화 항체는 본원에서 "H2" 또는 "H2(YE)"(예를 들어, P1C4-H2 또는 P1C4-H2(YE))로 기재된다. 본 발명의 다른 구현예에서, 인간화 항체 및 이의 단편은 본원에 제공되는 인간 프레임워크 및 그래프트된 CDR를 포함하며, 중쇄 프레임워크 영역 1의 27 및/또는 28 위치, 및 중쇄 프레임워크 영역 3의 60 및/또는 61 위치에서 아미노산이 복귀 돌연변이된다. 추가의 구현예에서, 27 위치에서 아미노산은 Gly(G)에서 Tyr(Y)으로 복귀 돌연변이되며; 28 위치에서 아미노산은 Thr(T)에서 Glu(E)로 복귀 돌연변이되고; 60 위치에서 아미노산은 Ala(A)에서 Asn(N)로 복귀 돌연변이되고; 61 위치에서 아미노산은 Gln(Q)에서 Gly(G)로 복귀 돌연변이된다. 27, 28, 60 및 61 위치에서 이러한 돌연변이를 갖는 인간화 항체는 본원에서 "H4" 또는 "H4(YENG)"(예를 들어, P1C4-H4 또는 P1C4-H4(YENG))로 기재된다. 본 발명의 일 구현예에서, 항체 및 이의 항원 결합 단편은 경쇄에서 복귀 돌연변이와 같은 프레임워크 변형을 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항체는 경쇄 프레임워크 영역 2의 45 및/또는 47 위치에서 돌연변이를 포함한다. 추가의 구현예에서, 45 위치에서 아미노산은 Arg(R)에서 Lys(K)로 돌연변이되며; 47 위치에서 아미노산은 Leu(L)에서 Trp(W)로 돌연변이된다. 또한, 본 발명은 CB1에 결합하는 인간화 항체를 포괄하며, 임의의 적합한 프레임워크 서열에 대한 본원에 기재되는 예시적인 변형뿐만 아니라, 항체의 특성을 향상시키는 다른 프레임워크 변형에 상응하는 프레임워크 변형을 포함한다. 본원에 기재되는 CB1 항체 및 이의 단편은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 동종형, 또는 임의의 이들의 조합일 수 있다. 용어 "동종형(isotype)"은 중쇄 불변부에 의해 코딩되는 항체 클래스를 의미한다. 또한, 중쇄 불변부는 마우스, 랫트, 래빗, 햄스터, 기니피그, 영장류, 라마 또는 인간을 포함하는 임의의 종으로부터 유래될 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 일 구현예에서, 본 발명의 CB1 항체 및 이의 단편은 인간 IgG1 Fc 불변부를 포함한다. 다른 구현예에서, CB1 항체 및 이의 단편은 인간 IgG2, 인간 IgG4 또는 하이브리드 IgG2-IgG4 Fc 불변부를 포함한다.

[0086]

## II. 작동인자 기능 및 Fc 변형

[0087]

일부 구현예에서, 본 발명은 가변 Fc 영역을 포함하는 CB1 항체를 제공한다. 항체의 Fc 영역은 Fc $\gamma$  수용체(Fc $\gamma$ Rs) 및 보체분자 C1q에 결합하는 항체의 일부이다. Fc 영역은 항체 작동인자 기능을 조정하는 역할을 한다. 항체 Fc와 관련하여 본원에서 사용되는 "작동인자 기능"은 예를 들어, C1q 결합; 보체의존성세포독성(CDC); Fc 수용체 결합; 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC); 식균작용; 흡소작용; 통과세포외배출(transcytosis); 및 세포표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체)의 하향조절과 같은 항체 기능을 의미한다. 이러한 작동인자 기능은 일반적으로 결합 도메인(예를 들어, 항체 가변 도메인)과 결합하는 Fc 영역을 필요로 하며, 이러한 항체 작동인자 기능을 평가하기 위해 공지된 다양한 분석법을 사용하여 평가할 수 있다. 가변 Fc 영역은 작동인자 기능을 변형시키는 변형을 포함하는 Fc 영역이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 CB1 항체는 하나 이상의 작동인자 기능을 감소, 손상 또는 제거시키는 Fc 영역 변형을 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 본원에 기재되는 항체 및 이의 단편은 CB1과 결합하며, 감소, 손상 또는 결실된 C1q 결합 및/또는 CDC 및/또는 ADCC를 나타낸다. Fc 변형은 아미노산 삽입, 결실 또는 치환일 수 있으며, 또는 화학적 변형일 수 있다. 예를 들어, Fc 영역 변형은 보체 결합의 증가 또는 감소; 항체-의존성 세포독성(dependent cellular cytotoxicity)의 증가 또는 감소; 또는 글리코실화의 변형을 위해 실시될 수 있다. 다양한 Fc 변형은 공지되어 있으며, Labrijin et al., Nature Biotech 27(8):767-71(2009); Idusogie, et al. J Immunol 2000; Greenwood et al Eur J Immunol 23:1098-104(1993); Mueller et al. Mol Immunol 1997; 34:441-52; 및 Rother et al Nature Biotechnol 2007; 25:1256-64에 기재되어 있다. 공지된 임의의 Fc 변형은 작동인자 기능을 변형하기 위해 예시적인 CB1 항체에 적용될 수 있다. 또한, 다양한 치료 치료 항체는 작동인자 기능을 변형시키기 위한 Fc 영역 변형을 갖도록 설계된다. 이러한 치료 항체는 공지되어 있으며, 예를 들어, 알렘투주맙(alemtuzumab), 벤라리주맙(benralizumab), 베바시주맙(bevacizumab), 비메키주맙(bimekizumab), 칸투주맙(cantuzumab), 코드리투주맙(codrituzumab), 달로투주맙(dalotuzumab), 에팔리주맙(efalizumab), 엘로투주맙(elotuzumab), 에난바투주맙(enavatumab), 에노키주맙(enokizumab), 에트로리주맙(etrolizumab), 팔레투주맙(farletuzumab), 피클라투주맙(ficlatuzumab), 임가투주맙(imgatuzumab), 이톨리주맙(itolizumab), 리파스투주맙(lifastuzumab), 리겔리주맙(ligelizumab), 로델시주맙(lodelcizumab), 로보투주맙(lorvotuzumab), 모가물리주맙(mogamulizumab), 모타비주맙(motavizumab), 오비누투주맙(obinutuzumab), 오카라투주맙(ocaratuzumab), 오말리주맙(omalizumab), 파르사투주맙(parsatumab), 파테클리주맙(pateclizumab), 페라키주맙(perakizumab), 퍼투주맙(pertuzumab), 피딜리주맙(pidilizumab), 퀴리주맙(quilizumab), 로탈리주맙(rontalizumab), 소피투주맙(sofituzumab), 솔라네주맙

(solanezumab), 수비주맵(suvizumab), 테플리주맵(teplizumab), 틸드라키주맵(tildrakizumab), 토실리주맵(tocilizumab), 트라스투주맵(trastuzumab), 트라스투주맵 엠탄신(trastuzumab emtansine), 트레갈리주맵(tregalizumab), 베돌리주맵(vedolizumab), 보르세투주맵(vorsetuzumab), 보르세투주맵 마포도틴(mafodotin), 이트륨(yttrium)(90Y) 클리바투주맵(clivatuzumab) 테트라세탄(tetraxetan), 안루킨주맵(anrukinzumab), 다케투주맵(dacetuzumab), 다실리주맵(daclizumab), 에타라시주맵(etaracizumab), 밀라투주맵(milatazumab), 오자네주맵(ozanezumab), 피나투주맵 베도틴(pinatuzumab vedotin), 폴리투주맵 베도틴(polatuzumab vedotin), 티카투주맵(tigatuzumab), 벨투주맵(veltuzumab), 아비투주맵(abituzumab), 보토시주맵(bococizumab), 데시주맵(demcizumab), 게보키주맵(gevokizumab), 포네주맵(ponezumab), 랄판시주맵(ralpancizumab), 로모소주맵(romosozumab), 타네주맵(tanezumab), 블로소주맵(blosozumab), 콘시주맵(concizumab), 크레네주맵(crenezumab), 이발리주맵(ibalizumab), 이세키주맵(ixekizumab), 레브리키주맵(lebrikizumab), 올로키주맵(olokizumab), 펌브롤리주맵(pembrolizumab), 심투주맵(simtuzumab), 울로쿠플루맵(ulocuplumab), 바텔리주맵(vatelizumab) 및 사말리주맵(samalizumab)(예를 들어, SEQ ID NO: 358-432 참조)를 포함한다. 공지된 임의의 Fc 변형은 작동인자 기능, 항체 반감기 또는 다른 항체 특성을 변형하기 위해 본원에 제공되는 CB1 수용체 항체에 적용될 수 있다.

[0088] 일 구현예에서, CB1 항체는 감소된 작동인자 기능을 나타낸다. 추가의 구현예에서, CB1 항체는 228 위치에서 돌연변이를 갖는 IgG4 Fc 영역을 포함한다. 추가의 구현예에서, 228 위치에서 아미노산은 세린(S)에서 프롤린(P)(즉, S228P)으로 돌연변이된다. 다른 구현예에서, CB1 항체는 감소된 작동인자 기능을 나타내며, 330 및/또는 331 위치에서 돌연변이를 갖는 IgG2 Fc 영역을 포함한다. 추가의 구현예에서, 330 위치에서 아미노산이 알라닌(A)에서 세린(S)으로 돌연변이되며/되거나 331 위치에서 아미노산이 프롤린(P)에서 세린(S)으로 돌연변이된다. 추가의 구현예에서, CB1 항체는 A330S 및 P331S 돌연변이를 모두 갖는 IgG2 Fc 도메인을 포함한다. 다른 구현예에서, CB1 항체는 IgG2/IgG4 하이브리드 Fc 영역을 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, CB1 항체는 IgG2로부터 유래되는 CH1 및 경첩 영역과 IgG4로부터 유래되는 CH2 및 CH3 영역을 포함한다.

[0089] 형태 항원 표출 시스템(iCAPS). iCAPS은 정제된, 분리된, 형태적으로 적합한 기능적 GPCRs를 제시할 수 있게 한다. 정제된 GPCRs는 벨트 단백질(belt protein)에 둘러싸인 지질 이중층에 안정되어 있다.

[0090] 일 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재되는 항체 및 항원 결합 단편 또는 이의 변이체 중 어느 하나로 코딩되는 분리된 핵산을 제공한다. 일부 구현예에서, 분리된 핵산을 포함하는 벡터가 제공된다. 일부 구현예에서, 벡터로 형질전환된 숙주 세포가 제공된다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 원핵세포이다. 추가의 구현예에서, 숙주 세포는 *Escherichia coli*이다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 진핵세포이다. 추가의 구현예에서, 진핵세포는 원생생물 세포, 동물 세포, 식물 세포 및 진균 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 293, COS, NS0, 및 CHO를 포함하는 포유동물 세포이며; 또는 *Saccharomyces cerevisiae*와 같은 진균 세포; 또는 Sf9와 같은 곤충 세포이지만, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 일 구현예는 결합 단백질을 제조하기에 충분한 조건하에 배양 배지에서 본원의 숙주 세포 중 어느 하나를 배양하는 단계를 포함하는 본원에 기재되는 항체 및 단편 또는 변이체의 제조방법을 제공한다.

[0091] 본 발명의 예시적인 CB1 수용체 결합 항체가 하기 표 1에 제공된다. 본 발명의 추가적으로 예시적인 CB1 수용체 결합 항체는 SEQ ID NO로 정의되며, 표 2에 나타난 서열목록으로 제공된다. 본 발명의 예시적인 인간화 CB1 수용체 결합 항체에 대한 서열이 표 3에 제공된다.

표 1

[0092] 예시적인 CB1 수용체 결합 항체의 중쇄 가변부 및 경쇄 가변부의 핵산 및 아미노산 서열

| 일반명                  | 서열정보             | SEQ ID NO | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PA13R3-P1C4<br>(키메라) | 중쇄(HC) 가변부 핵산 서열 | 1         | GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGC<br>TGGTGAGGCCITGGGGTCTCAGTGAAGATTTCTGCAAGGCTTCTGGCTATGAATTCAGTTACTACTGGATGAAGTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGTCTTGAGTGGATTGGACAGATTTATCCTGGAGATGGTGAAGTAAAGTACAATGGA<br>AAGTTCAAGGGTAAAGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAACACAGCCTATATGCAGCTCAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC<br>TATTTCTGTGCAAGATCCCATGGTAACCTACCTTACTGGGGCAAGGGACTCTGGTCAC<br>TGCTCTGCA |



|                  |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HC 가변부 아미노산 서열   | 2 | EVQLQQSGAELVRPGVSVKISCKASGYEFSY<br>YWMNWKQRPQGLEWIGQIYPGDGETKYNG<br>KFKGKATLTADKSSNTAYMQLSSLTSEDSAV<br>YFCARSHGNYLPYWQGTILVTVSA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| HC 불변부 핵산 서열     | 3 | GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC<br>TGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG<br>CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC<br>TACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTATGGA<br>ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACAC<br>CTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTC<br>TACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGTGCCT<br>CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG<br>CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAG<br>GTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGTG<br>ACAAAACCTCACATGCCCACCGTGCCGAGC<br>ACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTC<br>CTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCA<br>TGATCTCCCGGACCCTGAGGTACATGCGT<br>GGTGGTGACGTGAGCCAGAACCCCTGAG<br>GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG<br>AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGA<br>GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC<br>AGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGC<br>TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTC<br>CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAA<br>ACCATCTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAG<br>AACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCG<br>GGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG<br>ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCGAGCG<br>ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA<br>GCCGGAGAACAATAAGACCACGCTCCC<br>GTGCTGGAATCCGACGGCTCCTTCTCTCTCT<br>ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG<br>GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTG<br>ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC<br>AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATG<br>A |
| HC 불변부 아미노산 서열   | 4 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKD<br>YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL<br>YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK<br>VDKKVEPKSCDKTHITCPPELPGPSVF<br>LFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV<br>SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK<br>TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL<br>TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP<br>VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSV<br>MHEALHNHYTQKSLSPGK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 경쇄(LC) 가변부 핵산 서열 | 5 | GATATTGTTCTACCCAGTCTCCAGCAATCA<br>TGTCTGCATCTCTAGGGGAACGGGTACCAT<br>GACCTGCACTGCCAGTCAAGTGAAGTCC<br>AGTTACTTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAG<br>GATCCTCCCCAAACTCTGGATTATAGCAC<br>ATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCAGCTCGC<br>TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTACT<br>CTCTACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGA<br>TGCTGCCACTTATTACTGCCACCAAGTATCAT<br>CGTTCCCCACCCAGTTCGGTGTGGGACCA<br>AGCTGGAGCTGAAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| LC 가변부 아미노산 서열   | 6 | DIVLTQSPAISASLGERVTMTCTASSVS<br>SYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPAR<br>FSGSGSGTSYSLTISMEAEADAATYYCHQYH<br>RSPPTFGAGTKLELK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |



|                |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LC 불변부 핵산 서열   | 7 | CGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT<br>TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG<br>AACTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAAC<br>TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGA<br>AGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC<br>CCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG<br>GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA<br>CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA<br>AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC<br>CTGAGCTTGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA<br>GGGGAGAGTGTTAA |
| LC 불변부 아미노산 서열 | 8 | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN<br>FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK<br>DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG<br>LSLPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                    |

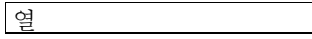
---

36E12B6C2(  
키메라)

---

키메라)

중쇄(HC) 가변부 핵산 서  
열







|        |              |            |            |         |     |
|--------|--------------|------------|------------|---------|-----|
| CAGGTT | CAGCTG       | CAGCAG     | CTG        | GGGCTG  | AGC |
| TGGT   | GAGGCCT      | GGGTCCT    | CAGTGA     | AGATTTC |     |
| CTGCA  | AGGCTTCT     | GGCTATGA   | ATT        | CAGTTAC |     |
| TACT   | GGATGAACT    | GGGTGAAG   | CAGAGGCCTG |         |     |
| GACAG  | GGTCTTCAGT   | GGATTGGAC  | AGATTTA    |         |     |
| TCCT   | GGAGATGGT    | GATACTAACT | ACAATGGA   |         |     |
| AAGT   | TCAAGGGTAAAG | CCACACTG   | ACTGCAG    |         |     |
| ACAA   | ATCCTCCAGC   | ACAGCCTAC  | ATGCACCT   |         |     |
| CACC   | AGCCTAACGT   | CTGAGGACT  | CTGCGGTC   |         |     |
| TATTT  | CTGTGCAAGAT  | CGGGGGTA   | AACCCCT    |         |     |
| TTGCT  | TTCTGGGGCC   | AAGGACTCT  | GGTCAC     |         |     |
| TGCT   | CTGCA        |            |            |         |     |

|                                 |
|---------------------------------|
| TGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATTTC |
| CTGCAAGGCTTCTGGCTATGAATTCAGTTAC |
| TACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTG |
| GACAGGGTCTTCAGTGGATTGGACAGATTTA |
| TCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAATGGA |
| AAGTTCAAGGGTAAAGCCCACTGACTGCAG  |
| ACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCACCT |
| CACCAGCCTAACGTCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTCTGTGCAAGATCGGGGGTAACCCCT   |
| TTGCTTCTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC   |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| CTGCAAGGCTTCTGGCTATGAATTCAGTTAC |
| TACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTG |
| GACAGGGTCTTCAGTGGATTGGACAGATTTA |
| TCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAATGGA |
| AAGTTCAAGGGTAAAGCCCACTGACTGCAG  |
| ACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCACCT |
| CACCAGCCTAACGTCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGGGGGTAACCCCT  |
| TTGCTTTCTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC  |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| TACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTG |
| GACAGGGTCTTCAGTGGATTGGACAGATTTA |
| TCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAATGGA |
| AAGTTCAAGGGTAAAGCCACACTGACTGCAG |
| ACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCACCT |
| CACCAGCCTAACGTCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGGGGGTAACCCCT  |
| TTGCTTTCTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC  |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| GACAGGGTCTTCAGTGGATTGGACAGATTTA |
| TCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAATGGA |
| AAGTTCAAGGGTAAAGCCACACTGACTGCAG |
| ACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCACCT |
| CACCAGCCTAACGTCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGGGGGTAACCCCT  |
| TTGCTTTCTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC  |
| TGCTCTGCA                       |



|                                 |
|---------------------------------|
| TCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAATGGA |
| AAGTTCAAGGGTAAAGCCACACTGACTGCAG |
| ACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCACCT |
| CACCAGCCTAACGTCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGGGGGTAACCCCT  |
| TTGCTTTCTGGGGCCAAGGGA           |
| CTGGTCAC                        |
| TGCTCTGCA                       |

|                                 |
|---------------------------------|
| AAGTTCAAGGGTAAAGCCACACTGACTGCAG |
| ACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCACCT |
| CACCAGCCTAACGTCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGGGGGTAACCCCT  |
| TTGCTTTCTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC  |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| ACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCACCT |
| CACCAGCCTAACGTCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGGGGGTAACCCCT  |
| TTGCTTTCTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC  |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| CACCAGCCTAACGTCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGGGGGTAACCCCT  |
| TTGCTTTCTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC  |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| TATTTCTGTGCAAGATCGGGGGTAACCCCT  |
| TTGCTTTCTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| TTGCTTTCTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC |
| TGTCTCTGCA                      |

TGTCTCTGCA





HC 가변부 아미노산 서열

|    |                                                                                                                                  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYEFSY<br>YWMNWVKQRPQGGLQWIGQIYPGDGDTNYNG<br>KFKGKATLTADKSSSTAYMHLTSLTSEDSAV<br>YFCARSGGNPFAFWGQGLVTVSA |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                 |
|---------------------------------|
| YWMNVKQRPQGGLQWIGQIYPGDGDTNYNG  |
| KFKGKATLTADKSSSTAYMHLTSLTSEDSAV |
| YFCARSGGNPFAFWGQGLTVTSA         |

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| KFKGKATLTADKSSSTAYMHLTSLTSEDSAV<br>YFCARSGGNPFAFWGQGLVTVSA |
|------------------------------------------------------------|

YFCARSGGNPFAFWGQGLVTVSA

|                  |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HC 불변부 핵산 서열     | 11                 | GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC<br>TGGCACCTCTCTCAAGACACCTCTGGGG<br>CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC<br>TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTATGGA<br>ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACAC<br>CTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC<br>TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT<br>CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG<br>CAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAG<br>GTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTG<br>ACAAAATCACAATGCCCACCGTGCCGAGC<br>ACCTGAATCCTGGGGGACCGTCAGTCTTC<br>CTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCA<br>TGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGT<br>GGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCTGAG<br>GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGGTG<br>AGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGA<br>GGAGAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC<br>AGCGTCTCACCGTCTGCACAGGACTGGC<br>TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTC<br>CAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAA<br>ACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAG<br>AACCACAGGTGTACCCCTGCCCCATCCCG<br>GGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG<br>ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCG<br>ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA<br>GCCGGAGAACTACAAGACCACGCTCCC<br>GTGCTGGAATCCGACGGCTCTTCTTCTCT<br>ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG<br>GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG<br>ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC<br>AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATG<br>A |
| HC 불변부 아미노산 서열   | 12                 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKD<br>YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL<br>YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK<br>VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF<br>LFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV<br>SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK<br>TISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSL<br>TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP<br>VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV<br>MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 경쇄(LC) 가변부 핵산 서열 | 13                 | GATATCCAGATGACACAGACTTCATCTCC<br>TGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCTT<br>CAGTTGCAGGCAAGTCAGGACATTAGCAAT<br>TATTTAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATG<br>GAACTGTAAACTCCTGATCTACTACACATC<br>AAGATTACACTCAGGAGTCACATCAAGGTT<br>CGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATCTC<br>TCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGCGT<br>TGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTCATACG<br>CTTCCGTGGTCGTTCCGTGGAGGCACCAAGC<br>TGGAAATCAAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| LC 가변부 아미노산 서열   | 14                 | DIQMTQTSSSLASLGRVTFSCRASQDI SN<br>YLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVTSRF<br>RGSQSGTDYSLTISNLEQEDVATYFCQQGHT<br>LPWSFGGGTKLEIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| LC 불변부 핵산 서열     | 15                 | CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT<br>TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG<br>AACTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAAC<br>TTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGA<br>AGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC<br>CCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG<br>GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA<br>CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAA<br>AGTCTACGCCGTCGAAGTACCCATCAGGGC<br>CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA<br>GGGAGAGTGTTAG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| LC 불변부 아미노산 서열   | - 46 <sup>16</sup> | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN<br>FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK<br>DSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG<br>LSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                |                  |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------|------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 36E12B6C2(마우스) | 중쇄(HC) 가변부 핵산 서열 | 17 | CAGGTTCACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGC<br>TGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATTC<br>CTGCAAGGCTTCTGGCTATGAATTCAGTTAC<br>TACTGGATGAAGTGGGTGAAGCAGAGGCCTG<br>GACAGGCTCTCAGTGGATTGGACAGATTTA<br>TCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAATGGA<br>AAGTTCAAGGGTAAAGCCCACTGACTGCAG<br>ACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCACCT<br>CACCAGCCTAACGTCTGAGGACTCTGCGGTC<br>TATTTCTGTGCAAGATCGGGGGTAACCCCT<br>TTGCTTTCTGGGGCAAGGACTCTGGTCAC<br>TGTCCTGCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                | HC 가변부 아미노산 서열   | 18 | QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYEFSY<br>YWMNWKQRPQGLQWIGQIYPGDGDTNYNG<br>KFKGKATLTADKSSSTAYMHLTSLTSEDSAV<br>YFCARSGGNPFAFWQGTLVTVSA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                | HC 불변부 핵산 서열     | 19 | GCTAAACAACAGCCCCATCGGTCTATCCAC<br>TGGCCCCGTGTGTGGAGATACAAGTGGCTC<br>CTCGGTGACTCTAGGATGCCTGGTCAAGGGT<br>TATTTCCCTGAGCCAGTGACCTTGACCTGGA<br>ACTCTGGATCCCTGTCCAGTGGTGTGCACAC<br>CTTCCAGCTGTCTGCAGTCTGACCTCTAC<br>ACCCCTCAGCAGCTCAGTGACTGTAACCTCGA<br>GCACCTGGCCCAGCCAGTCCATCACCTGCAA<br>TGTGGCCACCCGGCAAGCAGCACAAGGTG<br>GACAAGAAAATTGAGCCCAGAGGGCCCAAA<br>TCAAGCCCTGTCCTCCATGCAAAATGCCCAGC<br>ACCTAACCTCTTGGGTGGACCATCCGCTTTC<br>ATCTTCCCTCCAAGATCAAGGATGTACTCA<br>TGATCTCCCTGAGCCCATAGTCACATGTGT<br>GGTGGTGGATGTGAGCGAGGATGACCCAGAT<br>GTCCAGATCAGCTGGTTTGTGAACAACGTGG<br>AAGTACACACAGCTCAGACACAAACCCATAG<br>AGAGGATTACAACAGTACTCTCCGGGTGGTC<br>AGTGCCCTCCCCATCCAGCACCAGGACTGGA<br>TGAGTGGCAAGGAGTTCAAATGCAAGGTCAA<br>CAACAAAGACCTCCAGCGCCCATCGAGAGA<br>ACCATCTCAAAACCAAGGGTCAGTAAGAG<br>CTCCACAGGTATATGTCTTGCTCCACCAGA<br>AGAAGAGATGACTAAGAAACAGGTCACTCTG<br>ACCTGCATGGTCACAGACTTCATGCCTGAAG<br>ACATTTACGTGGAGTGGACCAACAACGGGAA<br>AACAGAGCTAAACTACAAGAACACTGAACCA<br>GTCCTGGACTCTGATGGTTCTTACTTCATGT<br>ACAGCAAGCTGAGAGTGGAAAAGAAGAACTG<br>GGTGAAAGAAATAGCTACTCCTGTTCAGTG<br>GTCCACGAGGTCTGCACAATCACCACACGA<br>CTAAGAGCTTCTCCCGACTCCGGGTAATGA<br>A |
|                | HC 불변부 아미노산 서열   | 20 | AKTTAPSVYPLAPVCGDITGSSVTLGCLVKG<br>YFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY<br>TLSSSVTVTSSTWPSQSI TCNVHPASSTKV<br>DKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVF<br>IFPPKIKDVLMI SLSPITCVVVDVSEDDPD<br>VQISWVFNNEVHTAQQTTHREDYNSTLRV<br>SALPIQHQQWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIER<br>TISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTL<br>TCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTPE<br>VLDSGYSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSV<br>VHEGLHNHHTTKSFRTPGK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                  |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 경쇄(LC) 가변부 핵산 서열 | 21 | GATATCCAGATGACACAGACTTCATCCTCCC<br>TGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCTT<br>CAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAAT<br>TATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATG<br>GAACTGTTAAACTCCTGATCTACTACACATC<br>AAGATTACACTCAGGAGTCACATCAAGGTTT<br>CGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTC<br>TCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGACGT<br>TGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTCATACG<br>CTCCGTGGTCGTTGGTGGAGGCACCAAGC<br>TGGAAATCAAA  |
| LC 가변부 아미노산 서열   | 22 | DIQMTQTSSSLASLGDRTVFSRASQDISN<br>YLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVTSRF<br>RSGSGTDYSLTISNLEQEDVATYFCQQGHT<br>LPWSFGGGTKLEIK                                                                                                                                                                                                                                                     |
| LC 불변부 핵산 서열     | 23 | CGGGCAGATGCTGCACCAACTGTATCCATCT<br>TCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGG<br>AGGTGCCTCAGTCGTGTCTTCTGAACAAC<br>TTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGA<br>AGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGT<br>CCTGAACAGTTGGAAGTATCAGGACAGCAAA<br>GACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCTCA<br>CGTTGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAA<br>CAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACA<br>TCAACTTACCCATTGTCAAGAGCTTCAACA<br>GGAATGAGTGTTAG |
| LC 불변부 아미노산 서열   | 24 | RADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNN<br>FYPKDIVKWKIDGSRQNGVLNSWTDQDSK<br>DSTYSMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCEATHKT<br>STSPIVKSFNRNEC                                                                                                                                                                                                                                                  |



---

PA2LR3-  
P4B5(  
키메라)

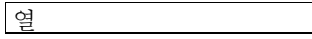
---

P4B5(  
키메라)

---

키메라)

중쇄(HC) 가변부 핵산 서  
열





|         |        |         |         |         |    |
|---------|--------|---------|---------|---------|----|
| GAGGTT  | CAGCTG | CAGCAG  | CTCTGG  | GGCTGA  | AC |
| TGGTGA  | GGCCTG | GGTCCT  | CAGTGA  | AGATTTC |    |
| CTGCAAG | GCTTCT | GGCTAT  | GCATTCA | GTTAT   |    |
| TACTGG  | ATGAAC | TGGTGA  | AGCAGAG | GGCCTG  |    |
| GACAGGG | TCTTG  | AGTGG   | ATTGGAC | AGATTTA |    |
| TCCTGG  | AGATGG | TGATACT | AACTAC  | AGTGGA  |    |
| AGGTTC  | AAGGGT | AAAGCC  | CACTGAC | TGCAG   |    |
| ACAAAT  | CCTCC  | AGCAC   | AGCCTAC | ATTCAG  | CT |
| CAGCAG  | CCTAAC | ATCTG   | AGGACT  | CTGCGG  | TC |
| TATTTCT | GTGCA  | AGATCG  | CACGGT  | AACTATT |    |
| TTCCTT  | ACTGGG | GCCAAG  | GGACT   | CTGGTC  | AC |
| TGCTCT  | CTGCA  |         |         |         |    |

|                                 |
|---------------------------------|
| TGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATTTC |
| CTGCAAGGCTTCTGGCTATGCATTCAGTTAT |
| TACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTG |
| GACAGGGTCTTGAGTGGATTGGACAGATTTA |
| TCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAGTGGA |
| AGGTTCAGGGTAAAGCCACACTGACTGCAG  |
| ACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATTCAGCT |
| CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT |
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC |
| TGTCTCTGCA                      |



|                                 |
|---------------------------------|
| CTGCAAGGCTTCTGGCTATGCATTCAGTTAT |
| TACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTG |
| GACAGGGTCTTGAGTGGATTGGACAGATTTA |
| TCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAGTGGA |
| AGGTTCAAGGGTAAAGCCCACTGACTGCAG  |
| ACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATTCAGCT |
| CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT |
| TTCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC   |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| TACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTG |
| GACAGGGTCTTGAGTGGATTGGACAGATTTA |
| TCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAGTGGA |
| AGGTCAAGGGTAAAGCCACACTGACTGCAG  |
| ACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATTCAGCT |
| CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT |
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC  |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| GACAGGGTCTTGAGTGGATTGGACAGATTTA |
| TCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAGTGGG |
| AGGTTCAGGGTAAAGCCCACTGACTGCAG   |
| ACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATTCAGCT |
| CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT |
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC  |
| TGCTCTGCA                       |

|                                 |
|---------------------------------|
| TCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAGTGA  |
| AGGTTCAAGGGTAAAGCCCACTGACTGCAG  |
| ACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATTCAGCT |
| CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT |
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC  |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| AGGTTCAAGGGTAAAGCCACACTGACTGCAG |
| ACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATTCAGCT |
| CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT |
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| ACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATTCAGCT |
| CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT |
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC  |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT |
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT |
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC |
| TGTCTCTGCA                      |



|                                 |
|---------------------------------|
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC |
| TGTCTCTGCA                      |

|            |
|------------|
| TGTCTCTGCA |
|------------|



HC 가변부 아미노산 서열

|    |                                                                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 26 | EVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSY<br>YWMNWKQRPQGQLEWIGQIYPGDGDTNYS<br>G<br>RFKGGKATLTADKSSSTAYIQLSSLTSEDSAV<br>YFCARSHGNYFPYWGQGLTVSA |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| YWMNVKQRPQGLEWIGQIYPGDGDTNYSG    |
| RFKGGKATLTADKSSSTAYIQLSSLTSEDSAV |
| YFCARSHGNYFPYWGQGLTVTSA          |

|                                 |
|---------------------------------|
| RFKGKATLTADKSSSTAYIQLSSLTSEDSAV |
| YFCARSHGNYFPYWGQGLVTVSA         |

YFCARSHGNYFPYWGQGLVTVSA



|                  |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HC 불변부 핵산 서열     | 27 | GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC<br>TGGCACCTCTCCAAGACACCTCTGGGG<br>CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC<br>TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTATGGA<br>ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACAC<br>CTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC<br>TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT<br>CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG<br>CAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAG<br>GTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTG<br>ACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCGAGC<br>ACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTC<br>CTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCA<br>TGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGT<br>GGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCTGAG<br>GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGGTGG<br>AGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGA<br>GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC<br>AGCGTCTCACCGTCTGCACAGGACTGGC<br>TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTC<br>CAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAA<br>ACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAG<br>AACCACAGGTGTACCCCTGCCCCATCCCG<br>GGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG<br>ACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCG<br>ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA<br>GCCGGAGAACTACAAGACCACGCTCCC<br>GTGCTGGAATCCGACGGCTCTTCTTCTCT<br>ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG<br>GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG<br>ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC<br>AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATG<br>A |
| HC 불변부 아미노산 서열   | 28 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKD<br>YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL<br>YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK<br>VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF<br>LFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV<br>SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK<br>TISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSL<br>TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP<br>VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSV<br>MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 경쇄(LC) 가변부 핵산 서열 | 29 | GACATTGTTCTCAACCAGTCTCCAGCAATCA<br>TGTCTGCATCTCTAGGGGAACGGGTACCAT<br>GACCTGCACTGCCAGCTCAAGTGAAGTTCC<br>AGTTACTTGCAGTGGTACCAGCAGAAGCCAG<br>GATCCTCCCCAACTCTGGATTATAGCAC<br>ATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCAGCTCGC<br>TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTACT<br>CTCTACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGA<br>TGCTGCCACTTATTACTGCCACCAGTATCAT<br>CGTTCCTCCGCTCACGTTCGGTGTGGGACCA<br>AACTGGAATAAAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| LC 가변부 아미노산 서열   | 30 | DIVLNQSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVSS<br>SYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPAR<br>FSGSGSGTSYSLTISSMEAEADAITYYCHQYH<br>RSPLTFGAGTKLEIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| LC 불변부 핵산 서열     | 31 | CGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT<br>TCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG<br>AACTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAAC<br>TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGA<br>AGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC<br>CCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG<br>GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGACCCCTGA<br>CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA<br>AGTCTACGCCGTGCGAAGTACCCATCAGGGC<br>CTGAGCTTGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA<br>GGGGAGAGTGTTAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| LC 불변부 아미노산 서열   | 32 | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN<br>FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK<br>DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                      |                  |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------|------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PA2LR3-P2D3<br>(키메라) | 중쇄(HC) 가변부 핵산 서열 | 33 | GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGC<br>TGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATTTC<br>CTGCAAGGCTTCTGGCTATGCATTCAAGTTAC<br>TACTGGATGAAGTGGGTGAAGCAGAGGCCTG<br>GACAGGCTCTGAGTGGATTGGACAGATTTA<br>TCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAATGGA<br>AAGTTCAAGGGTAAAGCCACACTGACTGCAG<br>ACAAATCCTCCAGTACAGCCTACATGCAGCT<br>CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC<br>TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAGCTATT<br>TTGCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC<br>TGCTCTGCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                      | HC 가변부 아미노산 서열   | 34 | EVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSY<br>YWMNWKQRPQGLEWIGQIYPGDGDTNYNG<br>KFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDNAV<br>YFCARSHGSYFAYWQGTLVTVSA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                      | HC 불변부 핵산 서열     | 35 | GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC<br>TGGCACCTCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGG<br>CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC<br>TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGCATGGA<br>ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGACACAC<br>CTTCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC<br>TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT<br>CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG<br>CAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAG<br>GTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTG<br>ACAAAATCAGCATGCCACCGTGCCGAGC<br>ACCTGAATCCTGGGGGACCGTCAGTCTTC<br>CTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCA<br>TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGT<br>GGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCTGAG<br>GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGGTGG<br>AGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGA<br>GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC<br>AGCGTCTCACCGTCTGCACAGGACTGGC<br>TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC<br>CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAA<br>ACCATCTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAG<br>AACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCG<br>GGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG<br>ACCTGCGTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCG<br>ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA<br>GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCC<br>GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCT<br>ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG<br>GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG<br>ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC<br>AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATG<br>A |
|                      | HC 불변부 아미노산 서열   | 36 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKD<br>YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL<br>YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK<br>VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF<br>LFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV<br>SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK<br>TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL<br>TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP<br>VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSV<br>MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                  |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 경쇄(LC) 가변부 핵산 서열 | 37 | GATATTGAGCTGGCCAATCTCCAGCTTCTT<br>TGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCAT<br>ATCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTGATAGT<br>TATGGCAATAGTTTATGCACTGGTACCAGC<br>AGAAACCAGGACAGCCACCCAACTCCTCAT<br>CTATCTTGCATCCAACCTAGAATCTGGGGTC<br>CCTGCCAGGTTACGCGGCAGTGGGTCTAGGG<br>CAGACTTCACCCCTACCATTGATCCTGTGGA<br>GGCTGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCTA<br>CAATATGCTAGTTCTCCTCCTACGTTCCGGTG<br>CTGGGACCAAACTGGAAATAAAA |
| LC 가변부 아미노산 서열   | 38 | DIELAQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDS<br>YGNFMHWYQKPGQPPKLLIYLASNLESGV<br>PARFSGSGSRADFTLTIDPVEADDAATYYCL<br>QYASSPPTFGAGTKLEIK                                                                                                                                                                                                                                                          |
| LC 불변부 핵산 서열     | 39 | CGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT<br>TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG<br>AACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAC<br>TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGA<br>AGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC<br>CCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG<br>GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA<br>CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA<br>AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC<br>CTGAGCTTGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA<br>GGGGAGAGTGTTAA         |
| LC 불변부 아미노산 서열   | 40 | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN<br>FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK<br>DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG<br>LSLPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                             |

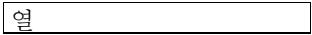
---

PA2LR3-P4B1  
(키메라)

---

(키메라)

중쇄(HC) 가변부 핵산 서  
열







|                                  |
|----------------------------------|
| GAGGTCCAGCTTCAGCAATCTGGGGCTGAGC  |
| TGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATTTC  |
| CTGCAAGGCTTCTGGCTTTGCATTCAAGTAAC |
| TACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTG  |
| GACAGGGTCTTGAGTGGATTGGACAGATTTA  |
| TCCTGGAGATGGTGATACTAACTCAATGGA   |
| AAGTTCAAGGGTAGAGCCATACTGACTGCAG  |
| ACATATCCTCCAACACAGCCTACATGCAGCT  |
| CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC  |
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT  |
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC   |
| TGTCCTTGCA                       |

|                                  |
|----------------------------------|
| TGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATTTC  |
| CTGCAAGGCTTCTGGCTTTGCATTCAAGTAAC |
| TACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTG  |
| GACAGGGTCTTGAGTGGATTGGACAGATTTA  |
| TCCTGGAGATGGTGATACTAACTTCAATGGA  |
| AAGTTCAAGGGTAGAGCCATACTGACTGCAG  |
| ACATATCCTCCAACACAGCCTACATGCAGCT  |
| CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC  |
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT  |
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC  |
| TGTCTCTGCA                       |

|                                 |
|---------------------------------|
| CTGCAAGGCTTCTGGCTTTGCATTCAGTAAC |
| TACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTG |
| GACAGGGTCTTGAGTGGATTGGACAGATTTA |
| TCCTGGAGATGGTGATACTAACTTCAATGGA |
| AAGTTCAAGGGTAGAGCCATACTGACTGCAG |
| ACATATCCTCCAACACAGCCTACATGCAGCT |
| CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT |
| TTCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC   |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| TACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTG |
| GACAGGGTCTTGAGTGGATTGGACAGATTTA |
| TCCTGGAGATGGTGATACTAACTCAATGGA  |
| AAGTTCAAGGGTAGAGCCATACTGACTGCAG |
| ACATATCCTCCAACACAGCCTACATGCAGCT |
| CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT |
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC  |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| GACAGGGTCTTGAGTGGATTGGACAGATTTA |
| TCCTGGAGATGGTGATACTAACTCAATGGA  |
| AAGTTCAAGGGTAGAGCCATACTGACTGCAG |
| ACATATCCTCCAACACAGCCTACATGCAGCT |
| CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT |
| TTCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC   |
| TGCTCTGCA                       |

|                                  |
|----------------------------------|
| TCCTGGAGATGGTGATACTAACTTCAATGGA  |
| AAGTTCAAGGGTAGAGCCATACTGACTGCAG  |
| ACATATCCTCCAACACAGCCTACATGCAGCT  |
| CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC  |
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT  |
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGGAAGTCTGGTCAC |
| TGTCCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| AAGTTCAAGGGTAGAGCCATACTGACTGCAG |
| ACATATCCTCCAACACAGCCTACATGCAGCT |
| CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT |
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC  |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| ACATATCCTCCAACACAGCCTACATGCAGCT |
| CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT |
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC  |
| TGTCTCTGCA                      |



|                                 |
|---------------------------------|
| CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC |
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT |
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACTATT |
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC |
| TGTCTCTGCA                      |

|                                 |
|---------------------------------|
| TTCCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC |
| TGTCTCTGCA                      |

|            |
|------------|
| TGTCTCTGCA |
|------------|



HC 가변부 아미노산 서열

|    |                                                                                                                                 |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 42 | EVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGFAFSN<br>YWMNWKQRPQGQLEWIGQIYPGDGDTNFNG<br>KFKGRAILTADISSNTAYMQLSSLTSEDSAV<br>YFCARSHGNYFPYWGQGLTVTSA |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                 |
|---------------------------------|
| YWMNVKQRPQGLEWIGQIYPGDGDTNFNG   |
| KFKGRAILTADISSNTAYMQLSSLTSEDSAV |
| YFCARSHGNYFPYWGQGLTVSA          |



|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| KFKGRAILTADISSNTAYMQLSSLTSEDSAV<br>YFCARSHGNYFPYWGQGLVTVSA |
|------------------------------------------------------------|

YFCARSHGNYFPYWGQGLVTVSA

|                  |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HC 불변부 핵산 서열     | 43                 | GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC<br>TGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGG<br>CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC<br>TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTATGGA<br>ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACAC<br>CTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTC<br>TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT<br>CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG<br>CAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAG<br>GTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTG<br>ACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCGAGC<br>ACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTC<br>CTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCA<br>TGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGT<br>GGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCTGAG<br>GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG<br>AGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGA<br>GGAGAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC<br>AGCGTCTCACCGTCTGCACAGGACTGGC<br>TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTC<br>CAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAA<br>ACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAG<br>AACCACAGGTGTACCCCTGCCCATCCCG<br>GGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG<br>ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCG<br>ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA<br>GCCGGAGAACTACAAGACCAGCCTCCC<br>GTGCTGGAATCCGACGGCTCCTTCTCTCT<br>ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG<br>GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG<br>ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC<br>AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATG<br>A |
| HC 불변부 아미노산 서열   | 44                 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKD<br>YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL<br>YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK<br>VDKKVEPKSCDKTHCTPPCPAPPELLGGPSVF<br>LFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV<br>SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK<br>TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL<br>TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP<br>VLDSGDSFFLYSLKTVDKSRWQQGNVSCSV<br>MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 경쇄(LC) 가변부 핵산 서열 | 45                 | CAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCAATCA<br>TGTCTGCATCTCTAGGGGAACGGGTACCAT<br>GACCTGCACTGCCAGCTCAAGTGAAGTTCC<br>AGTTACTTGCAGTGGTACCAGCAGAAGCCAG<br>GATCCTCCCCAACTCTGGATTATAGCAC<br>ATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCAGCTCGC<br>TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTACT<br>CTCTACAATCAGCAGCATGGAGGTGAAGA<br>TGCTGCCACTTATTACTGCCACCAGTATCAT<br>CGTTCCTCCGCTCACGTTCCGTGCTGGGACCA<br>AGCTGGAGCTGAAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| LC 가변부 아미노산 서열   | 46                 | QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVSS<br>SYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPAR<br>FSGSGSGTSYSLTISSMEAEADAITYYCHQYH<br>RSPLTFGAGTKLELK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| LC 불변부 핵산 서열     | 47                 | CGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT<br>TCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG<br>AACTGCCTCTGTGTGTGCCTGCTGAATAAC<br>TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGA<br>AGGTGGATAACGCCCTCAATCGGGTAACTC<br>CCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG<br>GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGACCCCTGA<br>CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA<br>AGTCTACGCCGTGCGAAGTACCCATCAGGGC<br>CTGAGCTTGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA<br>GGGGAGAGTGTTAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| LC 불변부 아미노산 서열   | - 99 <sup>48</sup> | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN<br>FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK<br>DSTYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG<br>LSLPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                           |                  |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------|------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PA2LR3-P6B1<br>2<br>(키메라) | 중쇄(HC) 가변부 핵산 서열 | 49 | GAGGTCCAGCTTCAGCAATCTGGGGCTGAGC<br>TGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATTTC<br>CTGCAAGGCTTCTGGCTATGCATTCAAGTTAC<br>TACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTG<br>GACAGGCTCTGAGTGGATTGGACAGATTTA<br>TCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAATGGA<br>AAGTTCAAGGGTAAAGCCACACTGACTGCAG<br>ACAAATCCTCCAGTACAGCCTACATGCAGCT<br>CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC<br>TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACATT<br>TTGCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC<br>TGCTCTGCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                           | HC 가변부 아미노산 서열   | 50 | EVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSY<br>YWMNWKQRPQGLEWIGQIYPGDGDTNYNG<br>KFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAV<br>YFCARSHGNFYFWGQGLVTVSA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                           | HC 불변부 핵산 서열     | 51 | GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC<br>TGGCACCTCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGG<br>CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC<br>TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTATGGA<br>ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACAC<br>CTTCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC<br>TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT<br>CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG<br>CAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAG<br>GTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTG<br>ACAAAATCACAATGCCACCGTGCCGAGC<br>ACCTGAATCCTGGGGGACCGTCAGTCTTC<br>CTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCA<br>TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGT<br>GGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCTGAG<br>GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG<br>AGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGA<br>GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC<br>AGCGTCTCACCGTCTGCACAGGACTGGC<br>TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC<br>CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAA<br>ACCATCTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAG<br>AACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCG<br>GGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG<br>ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCG<br>ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA<br>GCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCCTCCC<br>GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCT<br>ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG<br>GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG<br>ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC<br>AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATG<br>A |
|                           | HC 불변부 아미노산 서열   | 52 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKD<br>YFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL<br>YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK<br>VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF<br>LFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV<br>SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK<br>TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL<br>TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP<br>VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSV<br>MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                  |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 경쇄(LC) 가변부 핵산 서열 | 53 | CAAATTGTACTACCCAGTCTCCAGCAATCA<br>TGTCTGCATCTCTAGGGGAACGGGTACCAT<br>GACCTGCACTGCCAGCTCAAGTGTAAAGTTCC<br>AGTTACTTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAG<br>GATCCTCCCCAACTCTGGATTATAGCAC<br>ATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCAGCTCGC<br>TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACT<br>CTCTACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGA<br>TGCTGCCACTTATTACTGCCACCAGTATCAT<br>CGTTCCTCCCTCGCGTTTCGGTGTGGGACCA<br>AGCTGGAGCTGAAA     |
| LC 가변부 아미노산 서열   | 54 | QIVLTQSPA IMSASLGERVTMTCTASSSVSS<br>SYLHWYQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPAR<br>FSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQYH<br>RSPLAFGAGTKLELK                                                                                                                                                                                                                                                   |
| LC 불변부 핵산 서열     | 55 | CGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT<br>TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG<br>AACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAC<br>TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGA<br>AGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC<br>CCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG<br>GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA<br>CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA<br>AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC<br>CTGAGCTTGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA<br>GGGGAGAGTGTTAA |
| LC 불변부 아미노산 서열   | 56 | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN<br>FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK<br>DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG<br>LSLPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                      |                  |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------|------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PA2LR3-P6G7<br>(키메라) | 중쇄(HC) 가변부 핵산 서열 | 57 | GAGGTTGAGCTTCAGCAATCTGGGGCTGAGC<br>TGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATTTCTGCAAGGCTTCTGGCTTTGCATTAGTAAC<br>TACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCCCG<br>GACAGGCTCTGAGTGGATTGGACAGATTTA<br>TCCTGGAGATGGTGATACTAACTTCAATGGA<br>AAGTTCAAGGGTAGAGCCATACTGACTGCAG<br>ACATATCCTCCAACACAGCCTACATGCAGCT<br>CAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTC<br>TATTTCTGTGCAAGATCGCACGGTAACATT<br>TTCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAC<br>TGCTCTGCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                      | HC 가변부 아미노산 서열   | 58 | EVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGFAFSN<br>YWMNWKQRPQGLEWIGQIYPGDGDTNFGN<br>KFKGRAILTADISNTAYMQLSSLTSEDNAV<br>YFCARSHGNYPYWGQGLVTVSA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                      | HC 불변부 핵산 서열     | 59 | GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC<br>TGGCACCTCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGG<br>CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC<br>TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGCATGGA<br>ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACAC<br>CTTCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC<br>TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCT<br>CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG<br>CAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAG<br>GTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTGTG<br>ACAAAATCACAATGCCACCGTGCCGAGC<br>ACCTGAATCCTGGGGGACCGTCAGTCTTC<br>CTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCA<br>TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGT<br>GGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCTGAG<br>GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG<br>AGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGA<br>GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC<br>AGCGTCTCACCGTCTGCACAGGACTGGC<br>TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC<br>CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAA<br>ACCATCTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAG<br>AACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCG<br>GGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG<br>ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCG<br>ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA<br>GCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCCTCCC<br>GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCT<br>ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG<br>GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG<br>ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC<br>AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATG<br>A |
|                      | HC 불변부 아미노산 서열   | 60 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKD<br>YFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL<br>YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK<br>VDKKVEPKSCDKTHCTPPCPAPELLGGPSVF<br>LFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV<br>SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK<br>TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL<br>TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP<br>VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSV<br>MHEALHNHYTQKSLSPGK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                  |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 경쇄(LC) 가변부 핵산 서열 | 61 | GATATTGTGCTAACTCAGTCTCCAGCAATCA<br>TGTCCGCATCTCTAGGGGAACGGGTACCAT<br>GACCTGCACTGCCAGCTCAAGTGTAAAGTTCC<br>AGTTACTTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAG<br>GATCCTCCCCAACTCTGGATTATAGCAC<br>CTCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCAGCTCGC<br>TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACT<br>CTCTACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGA<br>TGCTGCCACTTATTACTGCCACCAGCATCAT<br>CGTTCCCCACCCACGTTCGGTGTGGGACCA<br>AGCTGGAGCTGAAA |
| LC 가변부 아미노산 서열   | 62 | DIVLTQSPA IMSASLGERVTMTCTASSSVSS<br>SYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPAR<br>FSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQHH<br>RSPPTFGAGTKLELK                                                                                                                                                                                                                                               |
| LC 불변부 핵산 서열     | 63 | CGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT<br>TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG<br>AACTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAAC<br>TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGA<br>AGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC<br>CCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG<br>GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA<br>CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAA<br>AGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC<br>CTGAGCTTGCCGTCACAAAGAGCTTCAACA<br>GGGAGAGTGTTAA    |
| LC 불변부 아미노산 서열   | 64 | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN<br>FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK<br>DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG<br>LSLPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                  |

표 2

추가 CB1 수용체 결합 항체에 대한 SEQ ID NO

| 일반명              | 서열정보          | SEQ ID NO |
|------------------|---------------|-----------|
| PA2LR3-P1G6(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 65        |
|                  | HC 가변부 아미노산   | 66        |
|                  | HC 불변부 핵산     | 67        |
|                  | HC 불변부 아미노산   | 68        |
|                  | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 69        |
|                  | LC 가변부 아미노산   | 70        |
|                  | LC 불변부 핵산     | 71        |
|                  | LC 불변부 아미노산   | 72        |
| PA2LR3-P1H4(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 73        |
|                  | HC 가변부 아미노산   | 74        |
|                  | HC 불변부 핵산     | 75        |
|                  | HC 불변부 아미노산   | 76        |
|                  | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 77        |
|                  | LC 가변부 아미노산   | 78        |
|                  | LC 불변부 핵산     | 79        |
|                  | LC 불변부 아미노산   | 80        |
| PA2LR3-P2B8(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 81        |
|                  | HC 가변부 아미노산   | 82        |
|                  | HC 불변부 핵산     | 83        |
|                  | HC 불변부 아미노산   | 84        |
|                  | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 85        |
|                  | LC 가변부 아미노산   | 86        |
|                  | LC 불변부 핵산     | 87        |
|                  | LC 불변부 아미노산   | 88        |

|                   |               |     |
|-------------------|---------------|-----|
| PA2LR3-P2E5(키메라)  | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 89  |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 90  |
|                   | HC 불변부 핵산     | 91  |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 92  |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 93  |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 94  |
|                   | LC 불변부 핵산     | 95  |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 96  |
| PA2LR3-P3A8(키메라)  | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 97  |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 98  |
|                   | HC 불변부 핵산     | 99  |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 100 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 101 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 102 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 103 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 104 |
| PA2LR3-P3B10(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 105 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 106 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 107 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 108 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 109 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 110 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 111 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 112 |
| PA2LR3-P3B8(키메라)  | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 113 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 114 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 115 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 116 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 117 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 118 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 119 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 120 |
| PA2LR3-P3F8(키메라)  | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 121 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 122 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 123 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 124 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 125 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 126 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 127 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 128 |
| PA2LR3-P4C6(키메라)  | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 129 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 130 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 131 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 132 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 133 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 134 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 135 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 136 |
| PA2LR3-P4G10(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 137 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 138 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 139 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 140 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 141 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 142 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 143 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 144 |



|                   |               |     |
|-------------------|---------------|-----|
| PA2LR3-P5E7(키메라)  | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 145 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 146 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 147 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 148 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 149 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 150 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 151 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 152 |
| PA2LR3-P6D7(키메라)  | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 153 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 154 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 155 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 156 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 157 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 158 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 159 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 160 |
| PA2R3-P1A7(키메라)   | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 161 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 162 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 163 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 164 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 165 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 166 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 167 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 168 |
| PA2R3-P1F1(키메라)   | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 169 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 170 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 171 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 172 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 173 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 174 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 175 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 176 |
| PA13R3-P3A7(키메라)  | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 177 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 178 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 179 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 180 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 181 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 182 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 183 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 184 |
| PA13R3-P3C3(키메라)  | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 185 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 186 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 187 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 188 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 189 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 190 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 191 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 192 |
| PA13R3-P3D10(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 193 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 194 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 195 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 196 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 197 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 198 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 199 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 200 |

|                   |               |     |
|-------------------|---------------|-----|
| PA13R3-P3D11(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 201 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 202 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 203 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 204 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 205 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 206 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 207 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 208 |
| PA13R3-P3F6(키메라)  | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 209 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 210 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 211 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 212 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 213 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 214 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 215 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 216 |
| PA13R3-P4C4(키메라)  | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 217 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 218 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 219 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 220 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 221 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 222 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 223 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 224 |
| PA13R3-P4F8(키메라)  | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 225 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 226 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 227 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 228 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 229 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 230 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 231 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 232 |
| PA13R3-P4G11(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 233 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 234 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 235 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 236 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 237 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 238 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 239 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 240 |
| PA13R3-P4H10(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 241 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 242 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 243 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 244 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 245 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 246 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 247 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 248 |
| PA15R3-P3A6(키메라)  | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 249 |
|                   | HC 가변부 아미노산   | 250 |
|                   | HC 불변부 핵산     | 251 |
|                   | HC 불변부 아미노산   | 252 |
|                   | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 253 |
|                   | LC 가변부 아미노산   | 254 |
|                   | LC 불변부 핵산     | 255 |
|                   | LC 불변부 아미노산   | 256 |

|                  |               |     |
|------------------|---------------|-----|
| PA15R3-P3A7(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 257 |
|                  | HC 가변부 아미노산   | 258 |
|                  | HC 불변부 핵산     | 259 |
|                  | HC 불변부 아미노산   | 260 |
|                  | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 261 |
|                  | LC 가변부 아미노산   | 262 |
|                  | LC 불변부 핵산     | 263 |
|                  | LC 불변부 아미노산   | 264 |
| PA15R3-P3C9(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 265 |
|                  | HC 가변부 아미노산   | 266 |
|                  | HC 불변부 핵산     | 267 |
|                  | HC 불변부 아미노산   | 268 |
|                  | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 269 |
|                  | LC 가변부 아미노산   | 270 |
|                  | LC 불변부 핵산     | 271 |
|                  | LC 불변부 아미노산   | 272 |
| PA16R3-P2G6(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 273 |
|                  | HC 가변부 아미노산   | 274 |
|                  | HC 불변부 핵산     | 275 |
|                  | HC 불변부 아미노산   | 276 |
|                  | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 277 |
|                  | LC 가변부 아미노산   | 278 |
|                  | LC 불변부 핵산     | 279 |
|                  | LC 불변부 아미노산   | 280 |
| PA16R3-P1A6(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 281 |
|                  | HC 가변부 아미노산   | 282 |
|                  | HC 불변부 핵산     | 283 |
|                  | HC 불변부 아미노산   | 284 |
|                  | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 285 |
|                  | LC 가변부 아미노산   | 286 |
|                  | LC 불변부 핵산     | 287 |
|                  | LC 불변부 아미노산   | 288 |
| PA16R3-P1B5(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 289 |
|                  | HC 가변부 아미노산   | 290 |
|                  | HC 불변부 핵산     | 291 |
|                  | HC 불변부 아미노산   | 292 |
|                  | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 293 |
|                  | LC 가변부 아미노산   | 294 |
|                  | LC 불변부 핵산     | 295 |
|                  | LC 불변부 아미노산   | 296 |
| PA16R3-P1E5(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 297 |
|                  | HC 가변부 아미노산   | 298 |
|                  | HC 불변부 핵산     | 299 |
|                  | HC 불변부 아미노산   | 300 |
|                  | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 301 |
|                  | LC 가변부 아미노산   | 302 |
|                  | LC 불변부 핵산     | 303 |
|                  | LC 불변부 아미노산   | 304 |
| PA16R3-P1H5(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 305 |
|                  | HC 가변부 아미노산   | 306 |
|                  | HC 불변부 핵산     | 307 |
|                  | HC 불변부 아미노산   | 308 |
|                  | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 309 |
|                  | LC 가변부 아미노산   | 310 |
|                  | LC 불변부 핵산     | 311 |
|                  | LC 불변부 아미노산   | 312 |

|                  |               |     |
|------------------|---------------|-----|
| PA18R3-P1D8(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 313 |
|                  | HC 가변부 아미노산   | 314 |
|                  | HC 불변부 핵산     | 315 |
|                  | HC 불변부 아미노산   | 316 |
|                  | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 317 |
|                  | LC 가변부 아미노산   | 318 |
|                  | LC 불변부 핵산     | 319 |
|                  | LC 불변부 아미노산   | 320 |
| PA18R3-P1E5(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 321 |
|                  | HC 가변부 아미노산   | 322 |
|                  | HC 불변부 핵산     | 323 |
|                  | HC 불변부 아미노산   | 324 |
|                  | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 325 |
|                  | LC 가변부 아미노산   | 326 |
|                  | LC 불변부 핵산     | 327 |
|                  | LC 불변부 아미노산   | 328 |
| PA18R3-P1H5(키메라) | 중쇄(HC) 불변부 핵산 | 329 |
|                  | HC 가변부 아미노산   | 330 |
|                  | HC 불변부 핵산     | 331 |
|                  | HC 불변부 아미노산   | 332 |
|                  | 경쇄(LC) 가변부 핵산 | 333 |
|                  | LC 가변부 아미노산   | 334 |
|                  | LC 불변부 핵산     | 335 |
|                  | LC 불변부 아미노산   | 336 |

표 3

예시적인 인간화 항체의 서열

| 일반명/ 서열 정보                | SEQ ID NO | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 인간화 P1C4 경쇄 가변부           | 337       | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLHWYQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQYHRSPPTFGQGTKVEIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 인간화 P1C4 전체 경쇄            | 338       | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLHWYQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQYHRSPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                    |
| 인간화 P1C4-H0 중쇄 가변부        | 339       | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGDTFYYWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 인간화 P1C4-H2 중쇄 가변부        | 340       | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYEFYYWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 인간화 P1C4-H4 중쇄 가변부        | 341       | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYEFYYWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYNGKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 인간화 P1C4 중쇄 불변부           | 342       | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK                                                                                                                  |
| 인간화 P1C4 H0 IgG2-4 하 이브리드 | 343       | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGDTFYYWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVCEPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |

|                                    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 인간화 P1C4<br>H0 IgG2A330S/P33<br>1S | 344 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGGTFSYWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYAQKFQGRVTITADKSTST<br>AYMELSSLRSEDTAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTI<br>SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCAPPVAGP<br>SVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNG<br>KEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT<br>TPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK       |
| 인간화 P1C4<br>H0 IgG4S228P           | 345 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGGTFSYWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYAQKFQGRVTITADKSTST<br>AYMELSSLRSEDTAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTI<br>SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGG<br>PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN<br>GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT<br>TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK    |
| 인간화 P1C4<br>H2 IgG2-4 하<br>이브리드    | 346 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGYEFSYYWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYAQKFQGRVTITADKSTST<br>AYMELSSLRSEDTAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTI<br>SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPEFLGG<br>PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN<br>GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT<br>TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| 인간화 P1C4<br>H2 IgG2A330S/P33<br>1S | 347 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGYEFSYYWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYAQKFQGRVTITADKSTST<br>AYMELSSLRSEDTAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTI<br>SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCAPPVAGP<br>SVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNG<br>KEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT<br>PPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK      |
| 인간화 P1C4<br>H2 IgG4S228P           | 348 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGYEFSYYWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYAQKFQGRVTITADKSTST<br>AYMELSSLRSEDTAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTI<br>SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGG<br>PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN<br>GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT<br>TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK   |
| 인간화 P1C4<br>H4 IgG2-4 하<br>이브리드    | 349 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGYEFSYYWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYNGKFQGRVTITADKSTST<br>AYMELSSLRSEDTAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTI<br>SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPEFLGG<br>PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN<br>GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT<br>TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| 인간화 P1C4<br>H4 IgG2A330S/P33<br>1S | 350 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGYEFSYYWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYNGKFQGRVTITADKSTST<br>AYMELSSLRSEDTAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTI<br>SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCAPPVAGP<br>SVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNG<br>KEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT<br>PPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK      |
| 인간화 P1C4<br>H4 IgG4S228P           | 351 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGYEFSYYWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYNGKFQGRVTITADKSTST<br>AYMELSSLRSEDTAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTI<br>SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGG<br>PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN<br>GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT<br>TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK   |

[0097]

일부 구현예에서, 본원에 제공되는 항-CB1 수용체 항체는 본원에 제공되는 서열 또는 이의 보존적 변이체를 포함한다. 본원에서 사용되는 "보존적 변이체"는 보존적 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함한다. 당업자는 보존적 아미노산 치환은 예를 들어, 유사한 측쇄와 같은 유사한 구조적 또는 화학적 특성을 갖는 다른 아미노산과 하나의 아미노산의 치환이며, 참조 서열의 생물학적 활성을 유지한다는 것을 인식할 것이다. 예시적인 보존적 치환은 당업계, 예를 들어, Watson et al., Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Publication Company, 4<sup>th</sup> Ed.(1987)에 기재되어 있다. **III. CB1-관련 질환의 치료방법**

- [0098] 본원에 기재되는 항체 및 이의 항원 결합 단편은 치료적 목적을 위해 인간 개체에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료방법은 본원에 기재되는 항체 및 결합 단편 또는 이들의 변이체를 개체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0099] 특정 구현예에서, 말초 CB1 수용체가 우선적으로 표적이 되는 질병의 치료방법이 제공된다. 본원에서 정의된 바와 같이, "말초 CB1 수용체"는 뇌 또는 중추신경계(예를 들어, 말초적으로 제한된 CB1 수용체)에 국소화되지 않는 CB1 수용체이다. 반면에, 용어 "글로벌 CB1 수용체"는 뇌 및 CNS를 포함하는 인체 어느곳에나 있는 CB1 수용체를 의미한다.
- [0100] 일 구현예에서, 분리된 항체 및 이의 항원 결합 단편은 예를 들어, 특히 비만, 당뇨, 이상지혈증, 섬유증, 비알콜성 지방간염(NASH), 간질환, 원발성담낭간경변, 심혈관계질환, 암, 통증, 다발성경화증(MS) 경직, 녹내장, 염증성질환, 신경병증, 골다공증, 대사성질환, 정신질환, 신경질환, 퇴행성질환, 생식장애, 신장질환, 신장섬유증, 만성신부전, 죽상경화증, 암 및 피부질환과 같은 다양한 질병 또는 질환의 치료에 유용하다.
- [0101] CB1 수용체 신호는 예를 들어, 비만, 당뇨, 섬유증, 간질환, 심혈관계질환 및 암에 유해한 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다(Kunos et al., 2009, Trends Pharmacol Sci 30:1-7). 일 양태에서, 본원에 기재되는 항-CB1 항체 또는 이의 단편은 CB1 활성을 길항 작용시키는데 유용하다. 따라서, 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재되는 하나 이상의 항-CB1 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여를 통한 CB1-관련 질환의 치료방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명에서 제공되는 길항제 CB1 수용체 항체 및 이의 단편은 비만, 당뇨, 섬유증, 간질환, 심혈관계질환, 중독 예컨대 니코틴 중독, 또는 암의 치료 또는 예방에 사용 시, 유의한 효과를 제공한다.
- [0102] 비알콜성 지방 간질환(NAFLD)으로도 알려진 비알콜성 지방간염(NASH)은 과량의 알코올 섭취로 인하지 않는 간지방증의 축적을 의미한다. NASH는 간 염증과 지방 축적이 동시에 발생하는 것을 특징으로 하는 간질환이다. 또한, NASH는 흔히 당뇨 및 비만을 가진 사람에서 발견되며, 이는 대사 증후군과 관련이 있다. NASH는 비교적 양호한 비알콜성 지방 간질환의 점진적 형태이며, 간에서의 섬유증 축적에 의해 서서히 악화되어 간경변에 이르게 한다(reviewed in Smith, et al., 2011, Crit Rev Clin Lab Sci., 48(3):97-113). 현재, NASH에 대한 구체적인 치료법은 존재하지 않는다.
- [0103] 일 양태에서, 본원에 기재되는 항-CB1 항체 또는 이의 단편은 섬유증의 치료, 예방, 검출 또는 연구에 사용된다. 마우스 모델에서의 여러 연구는 간섬유증을 포함하는 섬유증에서의 CB1 수용체 역할을 확인하였다(예를 들어, Wei et al., 2014, Exp. Biol. Med. 239(2):183-192; Tam et al., 2010, J. Clin. Invest. 120(8):2953-66; Wan et al., 2014, Cell Metabolism, 19(6):900-1; Takano et al., 2014, Synapse, 68:89-97 참조). 말초 CB1은 지방증(지방간), 염증 및 간 손상을 포함하는 NASH 및 간섬유증에 기여하는 여러 매커니즘과 연루되어 있다(reviewed by Mallat et al., 2013, J Hepatology, 59(4):891-896). CB1은 근섬유아세포로의 전이(transition)를 통해 섬유증을 매개하는 활성화된 인간 간성상세포(HSC)에서 상향조절되는 것으로 입증되었다(Teixeira-Clerc et al., 2006, Nature Med., 12(6):671-76). 또한, CB1은 당뇨병성신장증에 연루되어 있다(Lin et al., 2014 J. Mol. Med. 92(7):779-92).
- [0104] 간세포-특이적 및 글로벌 CB1-녹아웃 마우스에 대한 여러 대사성질환 및 질병과 관련되는 말초 세포 타입(간세포)에서 CB1의 주요한 역할을 시사한다. 식이-유도 비만 마우스 모델에서, 글로벌 CB1 녹아웃(CB1-/-) 및 간세포-특이적 CB1 녹아웃(LCB1-/-) 모두에서 지방증(지방간)의 감소 및 간 기능의 증가를 입증하였으며, 이에 따라, 비알콜성 지방간염(NASH), 당뇨 및 대사증후군 질환 병리와 관련되는 말초 세포 타입(간세포)에서 CB1의 역할이 입증되었다(OseiHyiaman et al., 2008, J. Clin. Invest., 118(9):3160-3169; Liu et al., 2012, Gastroenterology, 142:1218-1228). 대식세포-특이적 CB1 녹다운 siRNA(CB1R-GeRPs)를 사용하는 CB1의 선택적 녹다운은 T2C 인슐린 저항, 고혈당증 및 베타 세포 부전(beta cell failure)에 대한 일반적인 모델인 제2형 당뇨병비만(Zucker diabetic fatty; ZDF) 랫트에서의 점진적 고혈당증, 및 인슐린과 C-펩타이드의 감소를 예방할 수 있다(Jourdan et al., 2013, Nature Med. 19(9):1132-1140). 알코올-유도 간지방증의 마우스 모델에서, 글로벌 CB1 녹아웃(CB1-/-) 및 간세포-특이적 CB1 녹아웃(LCB1-/-) 모두에서 지방증을 감소시키고 간 기능을 증가시켰으며, 이에 따라 지방증 질환 병리와 관련되는 말초 세포 타입(간세포)에서 CB1의 역할이 입증되었다(Jeong, et al., 2008, Cell Metabolism, 7:227-235). 지방 축적은 야생형 대조군에 비해 CB1 녹아웃 마우스에서 생성된 정소상체(epididymal) 백색 지방 세포주에서 감소된 것으로 나타났다(Wagner et al., 2011, Nutrition and Diabetes, 1:e16).
- [0105] 마우스에서 다양한 질병 모델 연구는 말초적으로-제한된 CB1 수용체 저분자 길항제가 간섬유증의 진행을 효과적으로 억제할 수 있음을 보여준다(예를 들어, Wei et al., 2014, Exp. Biol. Med. 239(2):183-192; Tam et al.,

2010, J. Clin. Invest. 120(8):2953-66; Wan et al., 2014, Cell Metabolism, 19(6):900-1; Takano et al., 2014, Synapse, 68:89-97 참조). 공지된 CB1 길항제의 비제한적 실시예는 리모나반트, 타라나반트, VD60, Isis-414930 안티센스 CB1, JD5037, AM6545 및 TM38837을 포함한다. 리모나반트와 같은 CB1 길항제는 세포 증식의 억제력을 보이며, 근섬유아세포로의 전이를 통해 섬유증을 매개하는 일차 인간 간성상세포(HSC)에서 전섬유형성(pro-fibrotic) 유전자 발현의 하향조절을 보인다(Patsenker et al., 2011, Mol Med., 17(11-12):1285-1294). CC1<sub>4</sub>-유도 간섬유증 마우스 모델에서, CB1 길항제 VD60(3,4,22-3-데메톡시카보닐-3-하이드록시메틸-4-테아세틸-빈돌린 3,4-티오카보네이트)가 전섬유형성 유전자 발현(알파 콜라겐)의 생성 및 활성화된 간성상세포(HSC 세포주 LX-2)에서의 증식은 선택적 CB1 효능제 ACEA(N-(2-클로로에틸)-5Z,8Z,11Z,14Z-에이코사테트라엔아미드)가 상기 효과를 예방하는 동안 억제됨이 입증되었다(Wei Y. et al., 2014, Exp. Biol. Med. 239(2):183-192). CB1 길항제 JD5037은 인슐린 신호의 엔도카나비노이드-유도 억제를 반전시키는 것으로 나타났다(Cinar et al., 2014, Hepatology, 59(1)143-153). 리모나반트 사용하는 CB1 차단은 고비만 식이 랫트에서 분리된 지방세포에서 글루코스 흡수의 염증-유도 손상을 반전시킨다(Miranville et al, 2010, Obesity 18: 2247-2254).

[0106] 또한, 인간 연구에서 말초 CB1 수용체는 질병의 원인 및 진행과 관련된다. 예를 들어, NASH 및 HCV 환자의 간에서 CB1의 상향조절은 간지방증 및 섬유증의 중증도와 상관관계가 있다(Auguet et al., 2014, BioMed Res. Intl. Vol. 2014, Article ID 502542). 또한,(대마초 사용을 통한) 만성 CB1 효능 작용은 HCV 환자에서 간지방증 및 섬유증의 증가 정도와 상관관계가 있다(Van der Poorten et al., 2010, PlosOne 5, e12841). 또한, 비만 환자에서 CB1 차단이 간지방증을 향상시키는 것으로 나타났다(Despres et al., 2009, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 29:416-423).

[0107] 또한, CB1 길항 작용의 효과는 수용체의 위치에 따라 다르게 인식될 것이다. 예를 들어, CB1 길항 작용의 효과가 조직 특이적이라는 것이 알려져 있는 바와 같이, 환자에서 관찰되는 리모나반트의 이로인 심혈관대사 효과는 체중감소와 무관하다(Pi-Sunyer et al, 2006, J Am Coll Cardio. 147: 362A). 또한, 리모나반트는 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 개선시키지만(예를 들어, Hollander et al., 2010, 당뇨 Care. 33(3):605-7 참조), 이러한 효과는 CNS에 위치하는 CB1 수용체에 의한 심각한 정신적 부작용이 동반된다는 것이 알려져 있다(Kunos et al, 2009, Trends Pharmacol Sci 30:1-7; Moreira et al., 2009, Rev Bras Psiquiatr. 31(2):145-53; Pacher et al, 2013, FEBS J. 280(9): 1918-1943). CB1 수용체 길항제 리모나반트는 비만-지질(RIO-지질) 연구에서 리모나반트에 따른 과체중 환자의 여러 대사 위험 인자(아디포넥틴 레벨 포함)의 프로필을 개선시키는 것으로 밝혀졌다(예를 들어, Despres et al., 2005, N Engl J Med, 353:2121-2134 참조).

[0108] CB1 수용체 신호는 특히, 통증, MS 경직 및 녹내장에서 유익한 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다(Pacher et al., 2013, FEBS J. 280(9):1918-1943). 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 효능제 CB1 수용체 항체 및 이의 단편은 통증, MS 경직 또는 녹내장의 치료 또는 예방에 사용되는 경우, 유익한 효과를 제공한다. CB1 효능제는 간지방산 합성, 글루코오스신생합성 및 다른 대사 경로를 활성화시킨다는 것이 입증되었다(예를 들어, Osei-Hyiaman et al, 2005, J. Clin. Invest., 115(5):1298-1305; Chanda et al., 2012, JBC, 287(45):38041-38049 참조).

[0109] 다발성경화증(MS) 경직은 강직된(stiffness) 느낌 및 넓은 범위의 무의식적인 근육 경련(지속적인 근육 수축 또는 갑작스러운 움직임)을 의미한다. 강직은 MS의 일반적인 증상 중 하나이며, 가벼운 압박감에서부터 제어할 수 없는 사지의 경련 통증까지 정도에 따라 다를 수 있다. 치료되지 않는 채 방치된 경직은 경축(contracture)(관절의 냉동 또는 고정화) 및 욕창(pressure sores)을 포함하는 심각한 합병증으로 이어질 수 있다. MS 경직에 대한 현재의 치료 방법은 특히, 바클로펜(baclofen), 티자니딘(tizanidine), 디아제팜(diazepam), 단트롤렌(dantrolene), 페놀을 포함한다. CB1 수용체는 MS 마우스 모델에서 경직의 조절을 매개하는 것으로 나타났다(Pryce et al., 2007, Br J Pharmacol. 150(4): 519-525).

[0110] CB1 수용체의 활성화는 위장관에서 발생하는 내장통을 포함하는 다양한 실험적 통증 모델에서 진통 효과를 나타낸다. 또한, WIN55,212-2 및 SAB-378와 같은 CB1 효능제는 반복적인 유해 자극에 대한 통증-관련 반응을 억제하는 것으로 나타났다(Brusberg et al., 2009, J. Neuroscience, 29(5):1554-1564; Talwar et al., 2011, CNS Neurol Disord Drug Targets. 10(5):536-44.)

[0111] 당업자는 통상적인 실험을 통해, CB1-관련 질병 또는 질환을 치료하기 위한 목적으로써 항체(또는 추가의 치료제)의 효과적이고, 비독성인 양을 결정할 수 있을 것이다. 예를 들어, 폴리펩타이드의 치료 활성량은 환자의 질병 단계(예를 들어, 단계 I 대 단계 IV), 연령, 성별, 의학적 합병증(예를 들어, 면역억제 상태 또는 질병) 및 체중과 환자에서 목적하는 반응을 야기하는 항체의 능력과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 투여방식은 최



적의 치료 반응이 제공되도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 여러 분할 투여량을 매일 투여할 수 있고, 또는 투여량은 치료 상황의 위급성에 의해 나타낸 바와 같이 비례하여 감소될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 유효 투여량은 일 당 체중 kg 당 약 0.05 내지 100mg의 범위로 예상되며, 일 구현예에서, 일 당 체중 kg 당 약 0.5 내지 10mg의 범위가 될 것으로 예상된다.

[0112] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-CB1 항체 및 단편은 병용 치료를 사용하는 방법에 이용되며, 인간 항체는 개체에 다른 표적에 결합하는 하나 이상의 추가의 항체(예를 들어, 다른 사이토카인 또는 세포 표면 분자에 결합하는 항체)와 같은 다른 치료제와 함께 투여된다. 신호 경로의 중복은 단일 항체에 대한 반응의 결핍을 야기할 수 있기 때문에, 동일한 표적 세포의 다른 에피토프 또는 다른 항원에 결합하는 항체와 병용 치료에 사용하는 다양한 전략이 제안된다. 항-CD20 및 항-CD22(Stein et al., Clin Cancer Res 2004, 10:2868-2878), 항-CD20 및 항-HLA-DR(Tobin et al., Leuk Lymphoma 2007, 48:944-956), 항-CD20 및 항-TRAIL-R1(Maddipatla et al., Clin Cancer Res 2007, 13:4556-4564), 항-IGF-1R 및 항-EGFR(Goetsche et al., Int J Cancer 2005, 113:316-328), 항-IGF-1R 및 항-VEGF(Shang et al., Mol Cancer Ther 2008, 7:2599-2608) 또는 인간 EGFR2의 다른 영역에 결합하는 트라스투주맙 및 퍼투주맙(Nahta et al., Cancer Res 2004, 64:2343-2346)과 같은 병용은 생체 외 및 생체 내에서 강화 또는 상승된 항종양 효과를 보이는 전임상으로 평가된다. 이러한 병용 치료는 투여되는 치료제의 낮은 투여량을 유리하게 이용할 수 있으며, 따라서, 가능성 있는 독성 또는 단독 치료와 관련된 다양한 합병증을 예방할 수 있다.

[0113] 본원에 기재된 항체 및 단편은 임의의 목적하는 치료제와 병용 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체 및 단편은 예를 들어, LOXL2 항체, TGF $\beta$  항체, nintedanib, 타이로신 활성효소 억제제, PPAR 효능제, Farnesoid X 수용체(FXR) 효능제, 글루카곤-유사 펩타이드 1 수용체 효능제 또는 카스파제 억제제와 병용 투여된다.

## [0114] II. 약학 조성물

[0115] 다른 양태에서, 본 발명은 항-CB1 항체 또는 이의 단편을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0116] 개체에 대한 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편의 제조 또는 투여 방법은 공지되었거나 당업자에 의해 결정될 수 있다. 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편의 투여 경로는 경구, 비경구, 흡입 또는 국소적으로 투여될 수 있다. 본원에 사용되는 용어로서, 비경구는 정맥내, 동맥내, 복강내(intraperitoneal), 근육내, 피하, 직장 또는 질 투여를 포함한다. 비경구 투여의 정맥내, 동맥내, 피하 및 근육내 형태가 특정 구현예에서 사용될 수 있다. 상기 모든 투여 형태가 본원에 기재되는 범위 내에서 명백하게 고려되는 반면, 투여를 위한 형태는 주입, 특히 정맥내 또는 동맥내 주입 또는 점적주입(drip)을 위한 용액이 될 것이다. 일반적으로, 주입에 대한 적합한 약학 조성물은 완충제(예를 들어, 아세트이트, 포스페이트 또는 시트레이트 완충제), 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트), 임의적으로는 안정화제(예를 들어, 인간 알부민) 등을 포함할 수 있다. 그러나, 본원의 기술과 대응되는 다른 방법에서, 폴리펩타이드는 유해 세포 집단 부위에 직접적으로 전달될 수 있으며, 이에 따라 치료제에 대한 환부 조직의 노출을 증가시킬 수 있다.

[0117] 비경구 투여의 제조는 수용액 또는 비수용액, 현탁액 및 에멀전을 포함한다. 비수용액의 예로는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물성 기름, 및 에틸 올리에이트와 같은 주입가능한 유기 에스테르가 있다. 수용성 담체는 식염수 및 완충 배지를 포함하는 물, 알코올릭/수용액, 에멀전 또는 현탁액을 포함한다. 대상 발명에서, 약학적으로 허용가능한 담체는 0.01-0.1M(예를 들어, 0.05M) 포스페이트 완충제 또는 0.8% 식염수를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 다른 일반적인 비경구 담체는 소듐 포스페이트 용액, 링거 텍스트로오스(Ringer's dextrose), 텍스트로오스 및 소듐 클로라이드, 락테이트 링거(lactated Ringer's), 또는 고정유를 포함한다. 정맥내 비히클은 수액 및 영양 보충액, 링거 텍스트로오스에 기반되는 전해질 보충제 등을 포함한다. 또한, 방부제 및 다른 첨가제는 예를 들어, 항균제, 항산화제, 킬레이트제 및 불활성 기체 등으로 존재할 수 있다. 더욱 구체적으로는, 주입가능한 용도에 적합한 약학 조성물은 멸균 수용액(수용성) 또는 분산액 및 멸균된 주입가능한 용액 또는 분산액의 즉각적인 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 이러한 경우에, 조성물은 반드시 멸균되어야 하며, 용이한 주입용이도(syringability)가 존재할 정도로 유동적이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건하에서 안정적이어야 하며, 일 구현예에서, 세균 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대해서 보호될 것이다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적합한 혼합물을 포함하는 용매 또는 분산액일 수 있다. 적합한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해 유지될 수 있고, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해 유지될 수 있으며, 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 예방은 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀,



아스코르브산, 티메로살 등과 같은 항세균 및 항진균제에 의해 달성될 수 있다. 특정 구현예에서, 등장화제(isotonic agents)는 예를 들어 조성물 내에 당류, 폴리알코올, 예컨대 만니톨, 솔비톨, 또는 소듐 클로라이드를 포함한다. 주입가능한 조성물의 장기적인 흡수는 예를 들어, 알루미늄 모노스테라에리트 및 젤라틴과 같이 흡수를 지연시키는 제제를 조성물에 포함시킴으로써 야기될 수 있다.

[0118] 임의의 경우에서는, 멸균된 주입가능한 용액은 필요에 따라, 본원에 열거된 성분 중 하나 또는 조합으로 적합한 용매와 필요한 양으로 활성 화합물(예를 들어, 항체 그 자체 또는 다른 활성제와 조합하여)을 혼입한 후 여과 멸균됨으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산매 및 상기 열거된 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 활성 화합물을 혼입함으로써 제조된다. 멸균된 주입가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조방법은 진공 건조되고 동결 건조될 수 있으며, 이의 무균-여과된 용액으로부터 활성 성분 분말 및 임의의 추가적인 목적 성분이 수득된다. 주사를 위한 제제는 가공되며, 앰플, 주머니, 병, 실린지 또는 바이알과 같은 용기에 충전되며, 공지된 방법에 따라 무균 조건하에서 밀봉된다. 또한, 제조는 패키징될 수 있고, 본원에 각각 참고 문헌으로 포함되는 공동출원 U.S. Ser. No. 09/259,337 및 U.S. Ser. No. 09/259,338에 기재된 바와 같이 키트의 형태로 판매될 수 있다. 일 구현예에서, 이러한 제조품은 자가면역 또는 중앙 질환 환자 그러한 체질의 환자의 치료에 유용한 관련 조성물을 표시하는 라벨이나 패키지 삽입물을 가질 것이다.

[0119] 상기 전술한 증상의 치료를 위한 본원에 기재된 안정화 항체 또는 이의 단편의 유효 투여량은 투여 방법, 표적 부위, 환자의 생리학적 상태, 환자가 인간 또는 동물인지 여부, 다른 약물 투여 및 치료가 예방을 위한 치료 또는 치료적 치료인지 여부를 포함하는 여러 요인에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로, 환자는 인간이지만 형질전환(transgenic) 포유동물을 포함하는 비인간 포유동물 또한 치료될 수 있다. 치료 투여량은 안정성과 효능을 최적화하도록 당업자에게 공지된 통상적인 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0120] 본원에 기재된 항체의 수동 면역화의 경우, 투여량은 예를 들어 숙주 체중의 약 0.0001 내지 100mg/kg 및 더욱 일반적으로 0.01 내지 5mg/kg(예를 들어, 0.02mg/kg, 0.25mg/kg, 0.5mg/kg, 0.75mg/kg, 1mg/kg, 2mg/kg 등) 범위일 수 있다. 예를 들어, 투여량은 1mg/kg 체중 또는 10mg/kg 체중 또는 1-10mg/kg의 범위 내, 또는 특정 구현예에서, 1mg/kg 이상일 수 있다. 상기 범위의 중간 투여량은 또한 본원에 기재된 범위내에 포함된다.

[0121] 개체는 이러한 투여량을 매일, 격일, 매주 또는 경험적 분석에 의해 결정된 임의의 다른 스케줄로 투여될 수 있다. 예시적인 치료는 장기간, 예를 들어, 6개월 이상 다중 투여량으로 투여를 수반한다. 추가의 예시적인 치료 요법은 2주에 1회 또는 한달에 1회 또는 3 내지 6개월에 1회 투여를 수반한다. 예시적인 투여량 스케줄은 운일에 1-10mg/kg 또는 15mg/kg, 격일에 30mg/kg 또는 매주 60mg/kg을 포함한다. 일부 방법에서, 상이한 결합 특이성을 갖는 두 개 이상의 단일클론 항체는 투여되는 각 항체의 투여량이 나타낸 범위 내에 속할 경우에 동시 투여된다.

[0122] 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편은 여러 차례 투여될 수 있다. 단일 투여량 간의 간격은 예를 들어, 매일, 매주, 매달 또는 매년이 될 수 있다. 또한, 환자에서 폴리펩타이드 또는 표적 분자의 혈중 농도를 측정하여 나타낸 바와 같이, 간격은 불규칙적일 수 있다. 일부 방법에서, 투여량은 플라즈마 항체 또는 독소 농도, 예를 들어, 1-1000 $\mu$ g/ml 또는 25-300 $\mu$ g/ml를 달성하도록 조정된다. 대안적으로, 항체 또는 이의 단편은 낮은 빈도의 투여가 필요한 경우에, 서방형 제형으로 투여될 수 있다. 투여량 및 빈도는 환자에서 항체의 반감기에 따라 달라진다. 일반적으로, 인간화 항체는 가장 긴 반감기를 보이며, 다음으로 키메라 항체 및 비인간 항체이다. 일 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편은 비접합 형태로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 본원에 개시된 항체는 접합 형태로 여러 차례 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편은 비접합 형태로 투여된 후 접합 형태로 투여될 수 있으며, 또는 그 반대일 수 있다.

[0123] 투여량 및 투여 빈도는 치료가 예방법 또는 치료법인지 여부에 따라 달라질 수 있다. 예방 적용에 있어서, 본 발명의 항체 또는 이들의 혼합제(cocktail)를 포함하는 조성물은 환자의 저항성을 향상시키기 위해 질병 상태가 아닌 환자에 투여된다. 이러한 양은 "예방 투여량"으로 정의된다. 이 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 및 보편적인 면역 상태에 의존하지만, 일반적으로 투여량 당 0.1 내지 25mg의 범위, 특히 투여량 당 0.5 내지 2.5mg의 범위이다. 비교적 낮은 투여량이 장기간에 걸쳐 비교적 낮은 빈도로 투여된다. 일부 환자에서는 일생 동안 치료가 지속된다.

[0124] 치료법 적용에서, 특정 구현예에서, 환자가 질병 증상의 부분적 또는 완전한 경감을 보일 때까지, 비교적 짧은 간격으로 비교적 높은 투여량(예를 들어, 투여량 당 약 1 내지 400mg/kg의 항체가 5 내지 25mg의 투여량과 방사성면역접합체에 대해 일반적으로 사용되며, 더 높은 투여량이 세포독성-약물접합 분자에 사용됨)이 때때로 요구된다. 이후에, 환자에 예방 요법이 투여될 수 있다.

- [0125] 일 구현예에서, 개체는 본원에 기재된 폴리펩타이드로 코딩된 핵산(예를 들어, 벡터에서)으로 처리될 수 있다. 폴리펩타이드로 코딩된 핵산에 대한 투여량은 환자 당 약 10ng 내지 1g, 100ng 내지 100mg, 1 $\mu$ g 내지 10mg 또는 30 내지 300 $\mu$ g DNA의 범위이다. 전염성 바이러스 벡터에 대한 투여량은 투여량 당 10-100비리온(virions) 또는 그 이상으로 다양할 수 있다.
- [0126] 치료제는 예방 또는 치료법 수단으로 비경구, 국소, 정맥내, 경구, 피하, 동맥내, 두개내(intracranial), 복강내, 비강내 또는 근육내로 투여될 수 있다. 근육내 주입 또는 정맥내 투입(infusion)은 본원에 기재된 항체의 투여를 위해 사용될 수 있다. 일부 방법에서, 치료 항체 또는 이의 단편은 두개골에 직접 주입된다. 일부 방법에서, 항체 또는 이의 단편은 Medipad<sup>TM</sup> 장치와 같은 서방형(sustained release) 조성물 또는 장치로써 투여된다.
- [0127] 본원에 기재된 제제는 치료를 필요로 하는 질환 또는 증상(예를 들어, 예방 또는 치료)의 치료에 효과적인 다른 제제와 병용하여 임의적으로 투여될 수 있다. 추가의 제제는 기술적으로 인식되며, 특정 질환에 대해 정기적으로 관리되는 제제이다.
- [0128] 다량의 임상경험으로 131I 및 90Y를 획득하였지만, 다른 방사선표지가 공지되어 있으며, 유사한 목적을 위해 사용되어 왔다. 또한, 다른 방사성동위원소가 이미징에 사용된다. 예를 들어, 본 발명의 범위와 양립될 수 있는 추가의 방사성동위원소는 123I, 125I, 32P, 57Co, 64Cu, 67Cu, 77Br, 81Rb, 81Kr, 87Sr, 113In, 127Cs, 129Cs, 132I, 197Hg, 203Pb, 206Bi, 177Lu, 186Re, 212Pb, 212Bi, 47Sc, 105Rh, 109Pd, 153Sm, 188Re, 199Au, 225Ac, 211At 213Bi를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 이 점에 있어서, 알파, 감마 및 베타 방사체는 모두 본 발명과 양립될 수 있다. 또한, 본 출처의 관점에서, 당업자는 과도한 실험없이 선택되는 치료 과정과 양립되는 방사성핵종을 용이하게 결정할 수 있다. 이를 위하여, 추가의 임상 진단에 이미 사용되고 있는 방사성핵종은 125I, 123I, 99Tc, 43K, 52Fe, 67Ga, 68Ga 뿐 아니라 111In를 포함한다. 또한, 항체는 표적 면역요법에서 잠재적 사용을 위해 다양한 방사성핵종으로 표지된다(Peipers et al. Immunol. Cell Biol. 65: 111, 1987). 이러한 방사성핵종은 188Re 및 186Re 뿐 아니라 199Au 및 67Cu를 보다 적게 포함한다. 미국특허번호 5,460,785는 이러한 방사성동위원소에 대한 추가 데이터를 제공하며 본원에 참고로 인용된다.
- [0129] 전술한 바와 같이, 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편은 포유동물 질환의 생체 내 치료를 위한 약학적 유효량으로 투여될 수 있다. 이 점에서, 기재된 항체 또는 이의 단편은 투여를 용이하게 하고 활성제의 안정성을 증진시키도록 조제된다는 것이 이해될 것이다. 특정 구현예에서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 생리식염수, 비독성 완충제, 보존제 등과 같은 약학적으로 허용가능한, 비독성, 멸균 담체를 포함한다. 즉각적인 적용 목적을 위해, 치료제에 접합하거나 접합하지 않는 본원에 기재된 항체의 약학적 유효량은 표적에 대해 효과적인 결합을 달성하고, 예를 들어, 질병 또는 질환 증상을 개선시키기 위한 효능, 또는 물질 또는 세포의 검출을 달성하기 위한 충분한 양으로 유지되어야 한다. 특정 구현예에서, 종양 세포의 경우, 폴리펩타이드는 종양 또는 면역 세포의 선택되는 면역반응성 항원과 상호작용할 수 있으며, 상기 세포의 사멸 증가를 제공한다. 물론, 본원에 기재된 약학 조성물은 폴리펩타이드의 약학적 유효량을 제공하기 위해 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다.
- [0130] 본 발명의 범위에 준하여, 본원에 기재되는 항체는 치료법 또는 예방법 효과를 생성시키기에 충분한 양으로 상술한 치료방법에 따라 인간 또는 다른 동물에 투여될 수 있다. 본원에 개시된 폴리펩타이드는 공지된 기술에 따라 본원에 개시된 항체와 통상적인 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 조합하여 제조된 통상적인 투여형태로 상기 인간 또는 다른 동물에 투여될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제의 형태 및 특성은 조합되는 활성 성분의 양, 투여 경로 및 다른 공지된 변수에 의해 결정된다는 것은 당업자에 의해 인식될 것이다. 또한, 당업자는 본 발명에 따른 폴리펩타이드의 하나 이상의 종을 포함하는 혼합제(cocktail)가 특히 효과적인 것으로 입증될 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0131] 또한, 환자 또는 개체에 약학적 유효량의 CB1 항체를 경구, 주입 용액에 의한 비경구, 흡입에 의한 비경구, 또는 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 증가된 CB1 발현 또는 증가된 CB1에 대한 감도로 인해 야기되는 증상의 치료방법이 본원에 기재되어 있다.
- [0132] 또한, 환자 또는 다른 개체에 경구, 주입 용액, 흡입에 의한 비경구, 또는 국소적으로 환자 또는 다른 개체에 투여하는 것을 포함하는, CB1 발현의 증가 또는 CB1에 대한 감도의 증가로 야기되는 증상을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 CB1 항체의 약학적 유효량의 사용이 본원에 기재되어 있다.
- [0133] 일부 구현예에서, 기재된 분리된 항체 및 이의 항원 결합 단편은 최소한의 뇌 투과성의 이점을 갖는다. 일부 구현예에서, 분리된 항체 및 이의 단편은 CB1 수용체에 대한 높은 선택성을 보이고 혈관 뇌 장벽을 투과하지 않음

며, 또는 저분자 CB1 수용체 화합물에 비해 혈관 뇌 장벽의 감소된 투과성을 보이며, 따라서 CNS 부작용이 최소화된다. 추가의 구현예에서, 정맥내 주입에 따른 분리된 항체 및 이의 단편은 혈관 뇌 장벽을 투과하지 않거나, 리모나반트와 같은 저분자 CB1 수용체 화합물에 비해 혈관 뇌 장벽의 감소된 투과성을 보인다.

- [0134] 일 구현예에서, 본원에 기재되는 항체 및 결합 단편 또는 이들의 변이체는 비경구(parenteral), 피하(subcutaneous), 근육내(intramuscular), 정맥내(intravenous), 관절강내(intrarticular), 기관지내(intrabronchial), 복강내(intraabdominal), 관절막내(intracapsular), 연골내(intracartilaginous), 장내(intracavitary), 복내(intracelical), 소뇌내(intracerebellar), 뇌실내(intracerebroventricular), 결장내(intracolic), 경부내(intracervical), 위장내(intragastric), 간내(intrahepatic), 심근내(intramyocardial), 골내(intraosteal), 골반내(intrapelvic), 심막내(intrapericardiac), 복강내(intraperitoneal), 흉부내, 전립선내, 폐내, 직장내, 신장내, 망막내, 척수내, 활액내, 흉곽내, 중이강내, 자궁내, 방광내(intravesical), 유리체내(intravitreal), 볼루스(bolus), 결막하(subconjunctival), 질(vaginal), 직장(rectal), 구강(buccal), 설하(sublingual), 비강(intranasal) 및 경피(transdermal)로부터 선택되는 적어도 하나의 경로로 개체에 투여될 수 있다.
- [0135] 본 발명은 분리된 항체 및 이의 항원 결합 단편, 및 이러한 항체 및 단편으로 코딩된 핵산뿐 아니라 이러한 분리된 항체, 단편 및 핵산을 포함하는 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 분리된 항체 또는 이의 단편, 또는 이러한 항체 또는 단편으로 코딩된 핵산, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 추가적으로 포함하는 약학 조성물을 추가적으로 제공한다. 약학적으로 허용가능한 담체는 예를 들어, 부형제, 희석제, 캡슐화 물질, 충전제, 완충제 또는 다른 제제를 포함한다.
- [0136] 본원에 개시된 다른 양태 및 이들의 구현예는 서로 조합될 수 있다. 또한, 상술한 임의의 양태 및 이들의 구현예는 하기에 기재되는 특정 양태 및 구현예 중 어느 하나와 조합될 수 있다.
- [0137] 본 발명을 설명하기 위해 추가적으로 제공되는 일부 특정 양태 및 구현예는 하기와 같다:
- [0138] 1. 항체 또는 단편이 CB1 수용체에 대하여 약 1 $\mu$ M 이하의 결합친화도 Kd를 가지는, 카나비노이드 1(CB1) 수용체에 결합하는 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0139] 2. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 CB1 수용체에 대하여 약 100nM 이하의 결합친화도 Kd를 가지는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0140] 3. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 CB1 수용체에 대하여 약 10nM 이하의 결합친화도 Kd를 가지는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0141] 4. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 CB1 수용체에 대하여 약 1nM 이하의 결합친화도 Kd를 가지는, 분리된 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0142] 5. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 CB1 수용체의 세포외 에피토프(extracellular epitope)에 결합하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0143] 6. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 인간 CB1 수용체에 결합하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0144] 7. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 CB1 수용체 신호 활성을 억제하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0145] 8. 제 7 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 저분자 리모나반트에 비해 적어도 동등한 효능으로 CB1 수용체 신호 억제활성을 가지며, 상기 효능은 cAMP 분석에서 CB1 수용체 효능제-매개 신호전달의 억제를 통해 측정되는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0146] 9. 제 7 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 저분자 리모나반트에 비해 적어도 3배 이상의 효능으로 CB1 수용체 신호 억제활성을 가지며, 상기 효능은 cAMP 분석에서 CB1 수용체 효능제-매개 신호전달의 억제를 통해 측정되는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0147] 10. 제 7 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 저분자 리모나반트에 비해 적어도 동등한 효능으로 CB1 수용체 신호 억제활성을 가지며, 상기 효능은 CB1 수용체 효능제-매개 EPK 인산화 반응을 통해 측정되는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

- [0148] 11. 제 7 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 저분자 리모나반트에 비해 3배 이상의 효능으로 CB1 수용체 신호 억제활성을 가지며, 상기 효능은 CB1 수용체 효능제-매개 EPK 인산화 반응을 통해 측정되는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0149] 12. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 CB1 수용체 활성을 활성화시키거나 향상시키는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0150] 13. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 CB1 수용체의 알로스테릭(allosteric) 조절인자인, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0151] 14. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 CB1 수용체의 역효능제(inverse agonist)인, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0152] 15. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 뮤린(murine)인, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0153] 16. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 키메라(chimeric)인, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0154] 17. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 인간화된, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0155] 18. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 CB1에 선택적으로 결합하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0156] 19. 제 1 구현예에 있어서, 항체가 추가의 치료제, 세포독성제, 면역부착분자 또는 영상화제(amaging agent)와 같은 제제에 접합하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0157] 20. 제 19 구현예에 있어서, 제제가 추가의 치료제, 세포독성제, 면역부착분자 또는 영상화제인, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0158] 21. 제 20 구현예에 있어서, 치료제가 리모나반트인, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0159] 22. 제 20 구현예에 있어서, 영상화제가 방사선표지, 효소, 형광표지, 발광표지, 생물발광표지, 자기표지(magenetic label) 및 비오틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0160] 23. 제 18 구현예에 있어서, 항체가 효능 또는 길항 활성을 가지지 않는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0161] 24. 제 1 구현예에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 CB1 수용체 결합에 대해 경쟁할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0162] 25. 제 1 구현예에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 본질적으로 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0163] 26. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 SEQ ID NO: 2, 10, 18 및 26으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변부; 및 SEQ ID NO: 6, 14, 22 및 30으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0164] 27. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 SEQ ID NO: 4, 12, 20 및 28로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산을 포함하는 중쇄 불변부; SEQ ID NO: 8, 16, 24 및 32로 이루어진 군으로부터 선택되는 경쇄 불변부를 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0165] 28. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 단편이 SEQ ID NO: 2에 따른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변부; SEQ ID NO: 4에 따른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변부; SEQ ID NO: 6에 따른 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변부; 및 SEQ ID NO: 8에 따른 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변부를 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0166] 29. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 단편이 SEQ ID NO: 10에 따른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변부; SEQ ID NO: 12에 따른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변부; SEQ ID NO: 14에 따른 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변부; 및 SEQ ID NO: 16에 따른 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변부를 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0167] 30. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 단편이 SEQ ID NO: 18에 따른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변부; SEQ ID NO: 20에 따른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변부; SEQ ID NO: 22에 따른 아미노산 서열을 포함



하는 경쇄 가변부; 및 SEQ ID NO: 24에 따른 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변부를 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

- [0168] 31. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 단편이 SEQ ID NO: 26에 따른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변부; SEQ ID NO: 28에 따른 중쇄 불변부; SEQ ID NO: 30에 따른 경쇄 가변부; 및 SEQ ID NO: 32에 따른 경쇄 불변부를 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0169] 32. CB1 수용체 발현 세포와 제 1 구현예에 따른 항체 또는 결합 단편이 접촉하는 단계를 포함하는, CB1을 길항시키는 방법.
- [0170] 33. CB1 수용체 발현 세포와 제 1 구현예에 따른 항체 또는 결합 단편이 접촉하는 단계를 포함하는, CB1을 효능시키는 방법.
- [0171] 34. 개체에 제 1 구현예에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에 있어서 CB1 수용체의 길항 작용 또는 효능 작용에 반응하는 질병 또는 질환 치료방법.
- [0172] 35. 제 34 구현예에 있어서, 개체가 인간인, 방법.
- [0173] 36. 세포가 제 1 구현예에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉하는 단계를 포함하는, CB1 검출방법.
- [0174] 37. 제 34항 구현예에 있어서, 질병 또는 질환이 비만, 당뇨, 이상지혈증(dyslipidemia), 대사성질환, 섬유증, 비알콜성 지방간염(NASH), 간질환, 원발성담증간경변(primary biliary cirrhosis), 신장질환, 신장섬유증, 만성 신부전, 골다공증, 죽상경화증(atherosclerosis), 심혈관계질환, 암 및 염증성질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0175] 38. 제 34 구현예에 있어서, 질병 또는 질환이 통증, 다발성경화증 경직(multiple sclerosis apasticity) 및 녹내장으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0176] 39. 제 37 구현예에 있어서, 질병 또는 질환이 섬유증인, 방법.
- [0177] 40. 제 37 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 CB1을 길항 작용시키는, 방법.
- [0178] 41. 제 38 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 CB1을 효능 작용시키는, 방법.
- [0179] 42. 세포가 제 1 구현예에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉하는 단계를 포함하는, CB1과 관련된 질병 또는 질환의 진단방법.
- [0180] 43. 세포가 제 1 구현예에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉을 통해 CB1 발현을 측정하는 단계를 포함하는, CB1과 관련된 질병 또는 질환 예후를 결정하는 방법.
- [0181] 44. 제 42-43 구현예에 있어서, 질병 또는 질환이 비만, 당뇨, 이상지혈증, 대사성질환, 섬유증, 비알콜성 지방간염(NASH), 간질환, 원발성담증간경변, 신장질환, 신장섬유증, 만성신부전, 골다공증, 죽상경화증, 심혈관계질환, 암, 염증성질환, 통증, MS 경직 및 녹내장을 포함하는 안과질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0182] 45. 제 44 구현예에 있어서, 질병 또는 질환이 섬유증인, 방법.
- [0183] 46. 제 36 구현예에 있어서, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 영상화제에 접합하는, 방법.
- [0184] 47. 제 46 구현예에 있어서, 영상화제가 방사선표지, 효소, 형광표지, 발광표지, 생물발광표지, 자기표지 및 비오틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0185] 48. 제 42-43 구현예에 있어서, 세포가 개체내에 존재하는, 방법.
- [0186] 49. 제 48 구현예에 있어서, 개체가 인간인 방법.
- [0187] 50. 제 1 구현예에 따른 분리된 항체 또는 단편을 발현하는 숙주 세포.
- [0189] \*51. 정제된 CB1 수용체 또는 이의 항원 단편, CB1/지질 복합체 및/또는 CB1 수용체 DNA로 포유동물을 면역화하는 단계를 포함하는, CB1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편 제조방법.
- [0190] 52. 제 51 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 단편이 면역화된 포유동물로부터 유래되는 세포를 포함하는 하이브리도마 세포주로부터 생성되는, 방법.
- [0191] 53. 제 51 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 단편이 파지 라이브러리(phage library)로부터 생성되는, 방법.

- [0192] 54. 인간 일차 혈액(primary blood) 림프구의 다양한 중쇄 및 경쇄 영역을 포함하는 파지 라이브러리를 생성하는 단계, 및 CB1 수용체 결합에 대한 파지 라이브러리를 패닝(panning)하는 단계를 포함하는, CB1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편 제조방법.
- [0193] 55. 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 각각 SEQ ID NO: 352, 353 및 354에 따른 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는, 카나비노이드 수용체 1(CB1)에 결합하는 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0194] 56. 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 각각 SEQ ID NO: 355, 356 및 357에 따른 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는, 카나비노이드 수용체 1(CB1)에 결합하는 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0195] 57. 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 각각 SEQ ID NO: 352, 353 및 354의 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상 상동하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는, 카나비노이드 수용체 1(CB1)에 결합하는 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0196] 58. 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 각각 SEQ ID NO: 355, 356 및 357의 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상 상동하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는, 카나비노이드 수용체 1(CB1)에 결합하는 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0197] 59. 본원에 열거되거나 기재된 구현예 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 같이 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0198] 60. 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 SEQ ID NO: 443-463으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1; SEQ ID NO: 464-577로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2; 및 SEQ ID NO: 578-625로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는, 카나비노이드 수용체 1(CB1)에 결합하는 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0199] 61. 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 SEQ ID NO: 626-661로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1; SEQ ID NO: 662-742로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2; 및 SEQ ID NO: 742-824로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는, 카나비노이드 수용체 1(CB1)에 결합하는 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0200] 62. 제 1 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 인간화 항체인, 분리된 항체 또는 이의 단편.
- [0201] 63. 본원에 기재된 바와 같이, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0202] 64. 앞선 구현예 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 변형된 Fc 영역을 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0203] 65. 제 64 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 IgG2/IgG4 하이브리드, A330S 및 P331S 돌연변이를 포함하는 IgG2 및 S228P 돌연변이를 포함하는 IgG4로 이루어진 군으로부터 선택되는 Fc 영역을 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0204] 66. 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 SEQ ID NO: 339-341로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 가변부 아미노산 서열을 포함하고, 및 임의적으로, SEQ ID NO: 337에 따른 경쇄 가변부를 포함하는, 카나비노이드 수용체 1(CB1)에 결합하는 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0205] 67. 제 66 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 SEQ ID NO: 342에 따른 중쇄 불변부를 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0206] 68. 제 66 구현예에 있어서, SEQ ID NO: 343-351로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 338에 따른 경쇄 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0207] 69. SEQ ID NO: 341을 포함하는 중쇄 가변부, 및 SEQ ID NO: 433, SEQ ID NO: 434 또는 SEQ ID NO: 435를 포함하는 중쇄 불변부를 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0208] 70. SEQ ID NO: 340을 포함하는 중쇄 가변부, 및 SEQ ID NO: 433, SEQ ID NO: 434 또는 SEQ ID NO: 435를 포함하는 중쇄 불변부를 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0209] 71. SEQ ID NO. 1-351 및 SEQ ID NO. 436-824로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 65% 이상, 70%

이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상 일치하는 핵산 서열 또는 아미노산 서열을 포함하는, 분리된 항체 또는 이의 단편.

- [0210] 72. 항체 또는 단편이 CB1 수용체에 대하여 약 100nM 이하의 결합친화도 Kd를 가지는, CB1에 결합하는 분리된 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0211] 73. 제 72 구현예에 대하여, 항체 또는 단편이 CB1 수용체에 대하여 약 5nM 이하의 결합친화도 Kd를 가지는, 분리된 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0212] 74. 항체 또는 단편이 저분자 리모나반트에 비해 적어도 10배 이상의 효능으로 CB1 수용체 신호 억제활성을 가지며, 상기 효능은 cAMP 분석에서 CB1 수용체 효능제-매개 신호전달의 억제를 통해 측정되는, 분리된 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0213] 75. 항체 또는 단편이 저분자 리모나반트에 비해 적어도 5배 이상의 효능으로 CB1 수용체 신호 억제활성을 가지며, 상기 효능은 cAMP 분석에서 CB1 수용체 효능제-매개 신호전달의 억제를 통해 측정되는, 분리된 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0214] 76. 항체 또는 단편이 저분자 리모나반트에 비해 적어도 동등한 효능으로 CB1 수용체 신호 억제활성을 가지며, 상기 효능은 cAMP 분석에서 CB1 수용체 효능제-매개 신호전달의 억제를 통해 측정되는, 분리된 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0215] 77. 항체 또는 단편이 상응하는 비인간화 또는 키메라 항체보다 더 큰 효능을 나타내며, 인간화 항체 또는 단편 및 상응하는 비인간화 또는 키메라 항체가 동일한 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR을 포함하고, 상기 효능은 cAMP 분석에서 CB1 수용체 효능제-매개 신호전달의 억제를 통해 측정되는, 분리된 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0216] 78. 제 77 구현예에 있어서, 인간화 항체 또는 단편이 상응하는 비인간화 또는 키메라 항체 또는 단편에 비해 적어도 2배 이상의 효능으로 CB1 수용체 억제활성을 가지는, 분리된 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0217] 79. 제 78 구현예에 있어서, 인간화 항체 또는 단편이 상응하는 비인간화 또는 키메라 항체 또는 단편에 비해 적어도 3배 이상의 효능으로 CB1 수용체 억제활성을 가지는, 분리된 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0218] 80. 제 79 구현예에 있어서, 인간화 항체 또는 단편이 상응하는 비인간화 또는 키메라 항체 또는 단편에 비해 적어도 5배 이상의 효능으로 CB1 수용체 억제활성을 가지는, 분리된 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0219] 81. 항체 또는 단편이 감소되거나 결여된 뇌 투과성을 나타내는, 본원에 기재된 분리된 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0220] 82. 제 81 구현예에 있어서, 항체 또는 단편의 뇌 투과성이 저분자 CB1 수용체 효능제 또는 길항제에 비해 감소된 뇌 투과성을 나타내는, 분리된 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0221] 83. 제 81 구현예에 있어서, 항체 또는 단편이 저분자 CB1 수용체 효능제 또는 길항제에 비해 감소된 중추신경계(CNS) 부작용을 나타내는, 분리된 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0222] 84. 제 83 구현예에 있어서, 저분자 CB1 수용체 효능제 또는 길항제가 AM6545, AM251, 타라나반트 또는 리모나반트인, 분리된 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0223] 85. 개체에 제 55-84 구현예에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 이를 필요로 하는 개체에 있어서 CB1 수용체의 길항 작용 또는 효능 작용에 반응하는 질병 또는 질환 치료방법.
- [0224] 86. 제 85 구현예에 있어서, 개체가 인간인, 방법.
- [0225] 87. 제 85 구현예에 있어서, 질병 또는 질환이 비만, 당뇨, 이상지혈증, 대사성질환, 심유증, 비알콜성 지방간염(NASH), 간질환, 원발성담낭간경변, 신장질환, 신장섬유증, 만성신부전, 골다공증, 죽상경화증, 심혈관계질환, 암, 염증성질환, 통증, MS 경직 및 녹내장을 포함하는 안과질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0226] 88. 제 85 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 감소되거나 결여된 뇌 투과성을 나타내는, 방법.
- [0227] 전술한 발명이 명확한 이해를 목적으로 예시 및 실시예에 의해 상세하게 설명되었지만, 본 발명의 교시에 비추어 통상의 당업자에게 명백할 것이며, 특정 변경과 변형이 첨부된 청구 범위의 사상 또는 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있다. 하기 실시예는 예시적으로 제공될 뿐, 이에 한정되는 것은 아니다. 당업자는 용이하게 다양

한 비-임계 변수를 인식할 것이며, 이는 본질적으로 유사한 결과를 산출하도록 변경되거나 변형될 수 있다.

## 도면의 간단한 설명

[0228]

**도 1A**는 300nM(상단 줄) 또는 30nM(하단 줄)에서 Trex-CHO 고유 인간 CB1 세포주(고유 CB1 수용체 발현; 진한 회색선), Trex-CHO CB1 T210A/융합 파트너(과발현 CB1; 중간 회색선) 또는 Trex-CHO 부모 세포주(CB1 수용체 발현 없음; 밝은 회색선)에 대한 P2A12 Bril mAb(왼쪽 컬럼), PA2LR3-P2D3(중간 컬럼) 또는 PA2R3-P1A7(오른쪽 컬럼)의 결합을 보이는 히스토그램 집단이다. **도 1B**는 300nM(상단 줄) 또는 30nM(하단 줄)에서 Trex-CHO 고유 CB1 세포주(고유 인간 CB1 수용체 발현; 진한 회색선), Trex-CHO CB1 T210A/융합 파트너(과발현 CB1; 중간 회색선) 또는 Trex-CHO 부모 세포주(CB1 수용체 발현 없음; 밝은 회색선)에 대한 PA2R3-P1F1(왼쪽 컬럼), PA2LR3-P2E5(중간 컬럼) 또는 PA2LR3-P3B10(오른쪽 컬럼)의 결합을 보이는 히스토그램 집단이다. **도 1C**는 300nM(상단 줄) 또는 30nM(하단 줄)에서 Trex-CHO 고유 인간 CB1 세포주(고유 CB1 수용체 발현; 진한 회색선), Trex-CHO CB1 T210A/융합 파트너(과발현 CB1; 중간 회색선) 또는 Trex-CHO 부모 세포주(CB1 수용체 발현 없음; 밝은 회색선)에 대한 PA2LR3-P3B8(왼쪽 컬럼) 또는 PA2LR3-P1H4(오른쪽 컬럼)의 결합을 보이는 히스토그램 집단이다. **도 1D**는 300nM(상단 줄) 또는 30nM(하단 줄)에서 Trex-CHO 고유 인간 CB1 세포주(고유 CB1 수용체 발현; 진한 회색선), Trex-CHO CB1 T210A/융합 파트너(과발현 CB1; 중간 회색선) 또는 Trex-CHO 부모 세포주(CB1 수용체 발현 없음; 밝은 회색선)에 대한 PA2LR3-P4B1(왼쪽 컬럼), PA2LR3-P4B5(중간 컬럼) 또는 PA2LR3-P4C6(오른쪽 컬럼)의 결합을 보이는 히스토그램 집단이다. **도 1E**는 300nM(상단 줄) 또는 30nM(하단 줄)에서 Trex-CHO 고유 인간 CB1 세포주(고유 CB1 수용체 발현; 진한 회색선), Trex-CHO CB1 T210A/융합 파트너(과발현 CB1; 중간 회색선) 또는 Trex-CHO 부모 세포주(CB1 수용체 발현 없음; 밝은 회색선)에 대한 PA2LR3-P4G10(왼쪽 컬럼) 또는 PA2LR3-P6D7(오른쪽 컬럼)의 결합을 보이는 히스토그램 집단이다. **도 1F**는 Trex-CHO 부모 세포주(CB1 수용체 발현 없음; 상단 줄), Trex-CHO CB1 T210A/융합 파트너 세포주(과발현 CB1; 중간 줄) 또는 Trex-CHO A156 세포주(고유 인간 CB1 수용체 발현; 하단 줄)에 대한 PA2LR3-P1G6(왼쪽 컬럼), PA2LR3-P1H4(중간 컬럼) 또는 PA2LR3-P2B8(오른쪽 컬럼)의 결합을 보이는 히스토그램 집단이다.

**도 2**는 CB1 발현 세포로의 결합에 대한 2개의 CB1 수용체 항체인 PA13R3-P1C4 및 36E12B6C2의 선택성을 나타낸다. **도 2A**(PA13R3-P1C4 결합을 보임) 및 **도 2B**(36E12B6C2 결합을 보임)는 상기 2개의 항체가 A156(고유 인간 CB1 수용체)에 결합하고, 더 큰 정도로 A56(T210A 돌연변이 및 융합 파트너로 대체된 ICL3에 의해 변형된 CB1 수용체를 과발현)에 결합하지만, 비-CB1 수용체 발현 CHO 세포, CB2 발현 세포주 또는 5HT2b 발현 세포주에 대한 결합은 보이지 않는 것으로 나타낸다. CB2(**도 2C**) 및 5HT2b(**도 2D**)의 발현을 각각 CB2 발현 및 5HT2b 발현 세포주에서 확인하였다.

**도 3**은 36E12B6C2 및 P1C4가 유사한 에피토프에 결합하는지 여부를 검증하기 위한 경쟁 분석의 결과를 나타낸다. Trex CHO A156 고유 인간 CB1 세포를 염색 IgG의 다양한 농도(P1C4의 300nM 또는 75nM, **도 3A**; 36E12B6C2의 80nM 또는 25nM, **도 3B**)에 따른 경쟁자 IgG(PA13R3-P1C4 IgG 또는 Fab 및 36E12B6C2)와 배양하였다.

**도 4**는 cAMP 기능적 길항제 분석 결과를 나타낸다. 항체 36E12B2H8(**도 4A**) 및 PA13R3-P1C4(**도 4B**)는 양성 대조군 저분자 CB1 수용체 억제제 AM251(**도 4C**), SR141716A(리모나반트)(**도 4D**) 및 AM6545(**도 4E**)와 동등한 효능(36E12B2H8) 또는 보다 좋은 효능(PA13R3-P1C4)을 갖는 길항 활성을 나타내었다. P2A12 및 하이브리도마 IgG 동종형을 음성 대조군으로써 사용하였다(**도 4F** 및 **4G**).

**도 5A**는 CB1 수용체 발현 및 대조군 IgG, 양성 대조군 저분자 AM6545 또는 파지 유래 mAb PA13R3-P1C4 또는 PA13R3-P1E4로의 처리 이후에 100nm의 수용체 효능제 WIN55,212로의 처리에 따른 Trex-CHO 고유 인간 CB1 수용체 세포에서의 인산화 ERK(pERK) 및 총 ERK를 보이는 웨스턴 블랏 집단이다. 웨스턴 블랏은 WIN55,212 활성화(왼쪽 패널)에 따른 10분 또는 WIN55,212 활성화에 따른 15분(오른쪽 패널)을 나타낸다. **도 5B**는 CB1 수용체 발현 및 대조군 IgG1, 대조군 IgG2, WIN55,212, AM6545 또는 하이브리도마-유래 mAb 36E12B2E5, 36E12B6C2 또는 36E12B2F2로의 처리 이후에 WIN55,212 활성화에 따른 Trex-CHO 고유 인간 CB1 수용체 세포에서의 pERK 및 총 ERK를 보이는 웨스턴 블랏 집단이다.

**도 6A**는 **도 6B**: CP55940(양성 대조군), P2A12(음성 대조군) 또는 PA2R3-P1A7(음성 대조군)에 도식화된 대조군에 대한 PA2LR3-P2D3, PA2LR3-P4B1, PA2LR3-P6B12 및 PA2LR3-P6G6의 잠재적인 효능 활성을 평가하기 위해서, CP55940의 부재하에서 수행된 cAMP 기능 분석의 결과를 나타낸다. **도 6C**는 **도 6D**: CP55940 단독(양성 대조군), P2A12(음성 대조군) 또는 PA2R3-P1A7(음성 대조군)에 도식화된 대조군에 대한 PA2LR3-P2D3, PA2LR3-P4B1, PA2LR3-P6B12 및 PA2LR3-P6G6의 잠재적인 알로스테릭 조절인자 활성을 평가하기 위해서, CP55940의 존재하에서



수행된 cAMP 기능 분석의 결과를 나타낸다.

**도 7**은 PA13R3-P1C4 및 36E12B6C2의 역효능제 또는 중성 길항 활성을 평가하기 위해서 수행된 cAMP 분석의 결과를 나타낸다. AM6545 및 SR141716A를 각각 중성 길항제 및 역효능제에 대한 양성 대조군으로써 사용하였다.

**도 8A**는 rBril-0918, 공 iCAPS, CB1 수용체(h13h iCAPS)를 발현하지 않는 iCAPS, 또는 인간 CB1 수용체(A138 iCAPS 및 A139 iCAPS)를 발현하는 iCAPS에 대한 36E12B6C2 Fab(왼쪽 패널 상단) 또는 IgG(오른쪽 패널 상단), 또는 P1F7 Fab(왼쪽 패널 하단) 또는 Fab(오른쪽 패널 하단)를 평가하는 iCAPS ELISA 결합 분석을 나타낸다. **도 8B**는 rBril-0918, 공 iCAPS, CB1 수용체(h13h iCAPS)를 발현하지 않는 iCAPS, 또는 인간 CB1 수용체(A138 iCAPS 및 A139 iCAPS)를 발현하는 iCAPS에 대한 PA13R3-P1C4 Fab(왼쪽 패널 상단) 또는 IgG(오른쪽 패널 상단), 또는 P1F7 Fab(왼쪽 패널 하단) 또는 Fab(오른쪽 패널 하단)을 평가하는 iCAPS ELISA 결합 분석을 나타낸다.

**도 9A 및 9B**는 다양한 처리에 따른 CB1 수용체 내재화를 나타낸다. **도 9A**는 CB1 항체가 WIN55,212 유도 수용체 내재화를 차단하지 않는다는 것을 나타낸다. **도 9A**에서 히스토그램의 상단 줄은 WIN55,212 또는 대조군으로의 처리, 또는 CB1 특이적 중성 길항제 AM6545 이후 WIN55,212로의 전-처리에 따른 CB1의 표면 발현을 나타낸다. **도 9A**에서 히스토그램의 중간 및 하단 줄은 CB1 항체 PA2LR3-P3A8, PA2LR3-P3F8, PA2LR3-P5B11, PA2LR3-P5E7, PA2LR3-P6B12, PA2LR3-P6G7, PA3R3-P4D5, PA2LR3-P4B1, PA2LR3-P4B5, PA2LR3-P4C6 및 PA2LR3-P4G10로의 전-처리, 또는 음성 대조군 P2A12 이후 WIN55,212로의 처리에 따른 CB1의 표면 발현을 나타낸다. **도 9B**는 CB1 항체 단독은 CB1 수용체 내재화를 유도시키지 않는다는 것을 나타낸다. **도 9B**에서 히스토그램의 상단 줄은 WIN55,212 또는 대조군으로의 처리, 또는 CB1 특이적 중성 길항제 AM6545 이후 WIN55,212로의 전-처리에 따른 CB1의 표면 발현을 나타낸다. **도 9B**에서 히스토그램의 중간 및 하단 줄은 CB1 항체 PA2LR3-P3A8, PA2LR3-P3F8, PA2LR3-P5B11, PA2LR3-P5E7, PA2LR3-P6B12, PA2LR3-P6G7, PA3R3-P4D5, PA2LR3-P4B1, PA2LR3-P4B5, PA2LR3-P4C6 및 PA2LR3-P4G10, 또는 음성 대조군 P2A12로의 처리에 따른 CB1의 표면 발현을 나타낸다.

**도 10**은 인간화 대 키메라 P1C4 항체에 대한 cAMP 기능적 길항제의 결과를 나타낸다. 인간화 항체 P1C4-H0은 키메라 P1C4 항체와 유사한 길항 활성을 나타내었다. 인간화 항체 P1C4-H4 및 P1C4-H2는 키메라 P1C4 항체 또는 양성 대조군 저분자 CB1 수용체 억제제 리모나반트에 비해 좋은 효능을 갖는 길항 활성을 나타내었다.

**도 11**은 유동세포분석으로 측정된 인간화 P1C4 항체의 결합친화도, 상호-반응성 및 특이성을 나타낸다. 인간화 P1C4 항체 P1C4-H2 및 P1C4-H4는 P1C4 키메라 항체에 비해 고유 인간 CB1 세포(**도 11A**, 상단 패널) 및 과발현 CB1 세포(**도 11A**, 하단 패널) 모두에서 우수한 결합친화도를 나타내었다. 키메라 또는 인간화 항체는 마우스 CB1 발현 세포, TRex-CHO 부모 세포 또는 인간 CB2 발현 TRex-CHO 세포(**도 11B**)에 결합하지 않았다.

**도 12**는 세포에서 CB1에 대한 비표지 P4B5 항체 대 Vivotag 680 XL-표지 P4B5 항체의 친화도를 나타낸다.

**도 13A**는 0h, 1h, 5h, 24h, 48h, 72h, 96h 및 144h(13A.1) 시점에서 심장, 폐, 간, 신장, 위, 장 및 방광에서의 표지된 P485 항체의 검출; 및 0h, 1h, 5h, 24h, 48h, 72h, 96h 및 144h(13A.2) 시점에서 뇌에서의 표지된 P485 항체의 검출을 나타낸다. **도 13B**는 조직 및 혈액을 모두 포함하는 뇌에서의 표지된 항체의 검출(왼쪽 패널) 대 감산된 혈액 신호를 갖는 뇌에서의 표지된 항체의 검출(즉, 뇌 조직 단독; 오른쪽 패널)을 나타낸다.

**도 14**는 293 및 CHO-K1 세포에서 발현되는 PA13R3-P1C4 인간화 변이체에 대한 SEC 프로파일 및 SDS-PAGE 분석을 나타낸다. **도 14A**는 하나의 293 FreeStyle 배치에 대한 SEC 프로파일(상단) 및 SDS-PAGE(하단) 분석을 나타낸다. **도 14B**는 하나의 CHO-K1 배치에 대한 SEC 프로파일(상단) 및 SDS-PAGE(하단) 분석을 나타낸다.

**도 15**는 부모 키메라 PA13R3-P1C4 및 P2A12 mAb, IgG1 동종형의 비-GPCR 표적 mAb 음성 대조군 항체와 비교한 PA13R3-P1C4 인간화 변이체에 대한 cAMP 기능 분석을 나타낸다.

**도 16**은 1.5  $\mu$ M 포스콜린 자극 TRex-CHO CB1 세포(**도 16A**)와 5  $\mu$ M 포스콜린 자극 TRex-CHO CB1 세포(**도 16B**)에서 인간화 변이 P1C4-h2-IgG2 및 P1C4-h2-IgG4와 리모나반트, AM6545 및 P2A12-IgG1 음성 대조군 항체 활성의 비교를 나타낸다.

**도 17**은 CP55,940(**도 17A**) 및 WIN55,212(**도 17C**)에서 증가된 P1C4-h2-IgG4 농도의 효과를 나타낸다. 또한, 각 처리에 대한 실험 플랫폼을 나타내었다(**도 17B and 17D**).

**도 18A 및 18B**는 WIN55,212 매개 ERK 활성을 차단하기 위한 PA13R3-P1C4 인간화 변이체의 능력을 평가한 웨스턴 블랏 ERK 활성화 분석을 나타낸다.

**도 19A**는 억제제(패널 A)의 부재하에서, 또는 리모나반트(패널 B) 또는 PA13R3-P1C4 인간화 변이(패널 C-G)의 존재하에서, 다양한 도입 조건하에서의 CB1 수용체 내재화 연구에 기반한 유세포 분석을 나타낸다. **도 19B**는 상이한 인간 Fc 프레임워크 IgG2 및 IgG4로 클로닝된 P1C4-h2의 효과를 평가하는 동일한 CB1 수용체 내재화 분석을 나타낸다.

**도 20, A-D**는 테트라사이클린 유도성 인간 CB1와 안정적으로 형질주입된 TReX-CHO 세포에 대한 인간화 PA13R3-P1C4 항체 변이체의 결합을 측정된 유동세포분석 데이터를 나타낸다. **도 20, E-M**은 인간 CB1 대 인간 CB2 및 마우스 CB1에 대한 인간화 PA13R3-P1C4 변이체의 결합선택성 및 상호-반응성을 나타낸다.

**도 21**은 다양한 CB1 구성체(왼쪽에 표시) 발현 세포에 대한 항체의 결합(상단에 표시)을 측정된 유동세포분석 데이터를 나타낸다.

**도 22**는 다우디 세포에서 인간화 P1C4 변이체 P1C4-h2-IgG2 및 P1C4-h2-IgG4의 항체 매개 세포독성 및 보체의존성세포독성을 나타낸다. **도 22A-C**는 항체 매개 독성 분석에서 P1C4 변이체의 효과를 나타낸다. **도 22D**는 보체의존성세포독성 분석에서 P1C4 변이체의 효과를 나타낸다.

**도 23**은 표시된 P1C4 일차 항체 또는 대조군 항체, 및 항-인간(**도 23A**) 또는 항-마우스(**도 23B**) 이차 항체를 통해 변형된 CB1 단백질 인식을 평가한 웨스턴 블랏을 나타낸다. 정제된 인간 IgG와 인간 이차 항체(**도 23A, 라인 1**), 및 마우스 일차와 항-랫트 이차 항체(**도 23B, 라인 11**)를 음성 대조군으로써 나타내었다.

**도 24**는 CB1 수용체 발현 세포와 배양한 키메라 및 인간화 P1C4 Fab 항체 단편에 의한 유동세포분석 결합 실험(**도 24A**), 및 cAMP 생성의 억제(**24B**) 결과를 나타낸다.

**도 25**는 초기 NASH(왼쪽 패널), NASH 섬유증(중간 패널) 및 후기 섬유증(오른쪽 패널) 샘플에서 대식세포, 간세포 및 간 근섬유아세포 내에 양성 CB1-특이적 염색을 나타낸다.

**도 26**은 정상(중간 패널) 및 NASH 섬유증(오른쪽 패널) 세포에서 유래되는 세포에서의 동종형 조절 비관련 항체에서 염색이 관찰되지 않는 것을 나타낸다.

**도 27**은 정상 조직에서 CB1 특이적 염색을 보이지 않는다

**도 28**은 PBS, 비-기능적 대조군 항체 및 P1C4-h2 항체로 처리한 일차 간성상세포에서 프로-콜라겐 A1(I)을 측정된 RT-PCR 발현 데이터를 나타낸다.

**도 29**는 표시된 항체, 농도 및 대조군으로 처리한 일차 간성상세포에서 TGF $\beta$  발현 레벨을 측정된 RT-PCR 발현 데이터를 나타낸다.

**도 30**은 표시된 항체, 농도 및 대조군으로 처리한 일차 간성상세포에서 TIMP1 발현 레벨을 측정된 RT-PCR 발현 데이터를 나타낸다.

**도 31**은 표시된 항체, 농도 및 대조군으로 처리한 일차 간성상세포에서 SMA 발현 레벨을 측정된 RT-PCR 발현 데이터를 나타낸다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### [0229] 실시예

### [0230] 실시예 1. CB1 수용체 항체의 생성을 위한 마우스 면역화

[0231] 인간 CB1 수용체의 클로닝을 위한 cDNA 서열 및 프라이머는 pubmed NCBI 참조 서열 NM\_001160258에 기반한다. CB1 수용체는 293 세포에서 리포펙타민과 일과성 발현 또는 안정세포주(stable cell line)의 생성에 의해 발현된다. 안정세포주의 생성을 위해, pcDNA4/TO 고유 전장(full length) 인간 CB1 수용체 구성체를 테트라사이클린 유도 시스템 TReX-CHO 및 TReX-293 세포로 형질주입시켰다. 세포를 항생제 제오신(zeocin) 및 블라스티시딘(blasticidine) 하에서 배양시켰다. 테트라사이클린 도입에 대한 CB1을 발현하는 클론을 R&D(클론 368302)의 항-CB1 수용체 항체와의 FACS 염색으로 확인하였다. 멤브레인을 제조하여 면역화에 직접적으로 사용하거나, 멤브레인 단백질의 가용화 후 탈론(talon) 정제 이후에 사용하였다. 정제된 CB1 수용체를 지질 이중층에 안정화시켰다. CB1/지질 복합체를 CB1 수용체 iCAPS로 지정하였다.

[0232] Balb/c 마우스를 CB1 수용체 DNA로 2회 면역화한 후, CB1 수용체 멤브레인 또는 CB1 수용체 iCAPS로 면역화를 증폭시켰다. 혈액 샘플을 전-면역화 및 후-면역화하고, 혈청을 ELISA에서 나이브 멤브레인에 대한 CB1 수용체

발현 멤브레인으로의 결합을 테스트하였다. 마우스 혈청이 나이트 멤브레인에 비해 CB1 수용체 멤브레인에서 양성 신호를 보이면, 마우스를 희생시키고 하이브리도마(hybridoma) 및 파지 라이브러리(phage library) 생성을 위해 비장을 제거하였다.

[0233] **실시예 2. 림프구 회수, B 세포 분리, 융합, 및 하이브리도마 결합 CB1 수용체의 선별**

[0234] 면역화된 마우스의 비장을 제거하고 단일세포 현탁액을 생성하였다. 단일세포 현탁액을 생성하기 위해, 비장을 50mL 코니칼 원심분리 튜브의 상부에 배치된 스크린으로 이동시키고, 3mL 실린지 플런저(plunger)를 사용하여 비장으로부터 세포를 분쇄하였다. 적혈구를 얼음처럼 차가운 ACK 완충제에 10분 동안 용해시킨 후, 5mL DMEM를 첨가하고, 세포를 원심분리하였다. 상기 단계를 1회 반복하고, 세포를 DMEM 배지에서  $2 \times 10^7$ /mL의 농도로 재현탁(resuspended)하였다.

[0235] 골수종 세포 회수 및 제조: SP2/0 세포를 약  $5 \times 10^4$  세포/mL의 밀도로 접종하였고, 2일마다 계대하였다. 세포 융합 전에, 부모 골수종 세포를 50mL 코니칼 원심분리 튜브에서 실온(RT)으로 500xg에서 10분 동안 원심분리하여 수확하였다. 세포를 30mL의 무혈청 배지를 첨가하여 3회 세척하고, 원심분리를 반복하였다. 상등액을 파이펫팅으로 제거하고, 세포 펠렛을 25mL의 배지에 재현탁한 후,  $2 \times 10^7$ /mL 생세포(viable cell) 농도로 조정하였다.

[0236] 세포 융합: 골수종 세포 및 비장 세포를 1:5의 비율로 혼합하였다. 세포 혼합물을 1000rpm에서 5분 동안 스핀다운(apin down)한 후, 상등액을 폐기하여 세포 펠렛을 수득하였다. 세포 혼합물을 융합 작업 완충제로 2회 세척하였고, 원심분리하여 세포 펠렛을 수득하였다. 세포 펠렛을 융합 완충제로  $8 \times 10^7$ /mL의 최종 세포농도로 완만하게 재현탁하였다. 세포 혼합물을 전극 배스(electrode bath)에 첨가하고 전기융합을 수행하였다. 세포 융합 후, 세포를 5분 동안 휴지시킨 후, 1x DMEM 배지로 세척하고, 예열된 HAT 배지를  $0.5 \times 10^6$  B세포/mL의 최종 농도로 융합 세포에 첨가하였다. 이어서, 100 $\mu$ L 세포 현탁액( $5 \times 10^4$  B 세포)을 96 웰 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 평균 융합 효율(fusion efficiency)은 1 하이브리도마/ $1 \times 10^4$  B세포이며, 이에 따라 본 프로토콜을 각 웰 내에 5 하이브리도마를 목표로 한다.

[0237] 하이브리도마 세포 배양. 융합 하이브리도마를 세포 배양 배양기에서 5% CO<sub>2</sub>, 37로 배양하였다. 하이브리도마 성장 상태를 매일 확인하였다. 일반적으로 클로니는 5일 이후에 보이기 시작한다. 양성 스크리닝 7일 전에, 배지를 신선한 DMEM 배지로 갈아주었다.

[0238] 양성 스크리닝: 세포 융합 7-9일 이후, 콜로니가 커지기 시작하면, 각 하이브리도마 웰의 100  $\mu$ L 상등액을 새로운 96-웰 플레이트에서 별도의 웰에 이동시키고 ELISA와 CB1 단백질을 사용하여 분석하였다.

[0239] **실시예 3. 파지 라이브러리의 생성 및 스크리닝**

[0240] 전체 RNA 추출: 비장 조직을 RNAlater에서 수확하였다. 냉동 조직의 작은 조각(~30mg)을 액체 N<sub>2</sub>로 냉각시킨 모르타르(mortar)에서 균질화하였고, 미세한 분말로 분쇄하였다. TRIzol® 시약을 손으로 30초 동안 빠르게 진탕하였다. 1mL 용액을 실온에서 2-3분 동안 1.5 미세원심분리 튜브로 이동시키고, 실온에서 수 분간 대기시켰다. 혼합물에, 1mL 용액 당 0.2mL 클로로포름을 첨가하고, 손으로 30초 동안 빠르게 진탕하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 배양한 후, 12,000xg에서 20분 동안 4℃로 원심분리하였다. 수상(aqueous phase)을 제거하고 새로운 튜브로 이동시켰다. 동일한 부피의 이소프로필 알코올을 튜브에 첨가하고 30초 동안 혼합하였다. 실온에서 5분 동안 배양한 후, 혼합물을 12,000g에서 15분 동안 4℃로 원심분리하였다. 펠렛을 500 $\mu$ L 75% 에탄올을 첨가하여 세척한 후, 12,000g에서 15분 동안 4℃로 원심분리하였다. 수득된 전체 RNA 펠렛을 자연 건조시키고 1 $\mu$ g의 예상 RNA 당 50 $\mu$ L 무-RNase(RNase-free) 물에 용해시켰다. OD를 RNA 샘플을 1:10로 희석하여 260nm 및 280nm에서 측정하였다.

[0241] cDNA 제조: 제1가닥 cDNA 합성을 상업적 키트(Invitrogen, Cat. No: 18080-051)로 수행하였으며, 즉, 20 $\mu$ g 전체 RNA를 DEPC-처리 물 40 $\mu$ L에서 5  $\mu$ M 올리고(dT)20 및 1mM dNTP와 혼합하고, 65℃에서 5분 동안 배양한 후, 80 $\mu$ L의 RT 완충제와 5mM MgCl<sub>2</sub>, 10  $\mu$ M DTT, 16유닛의 RNaseOUT 및 80유닛의 Superscript III 역전사효소를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 50분 동안 배양하고, 4 $\mu$ L의 RNase H를 첨가하여 잔여 RNA를 제거하기 전에 열불활성화하였다. 차후의 라이브러리 구축을 위해 cDNA를 사용하였다.

[0242] 키메라 Fab 라이브러리를 다음과 같이 구축하였다: 중쇄 또는 경쇄의 가변부를 상기 제조된 마우스 cDNA 템플레

이트를 사용하여 Barbas et al에 기재된 다양한 생식세포군(germline families)을 대표하는 중쇄 또는 경쇄-특이적 프라이머에 의해 증식시켰다. 인간 중쇄 및 경쇄 불변부인 각각의 Ch1 및 CL1을 기존 클론 pCOM3xTT로부터 증식시켰다. 중쇄 가변부 및 불변부를 PCR 중첩에 의해 서로 연결하였다. 생성된 중쇄 및 경쇄를 다시 PCR 중첩에 의해 연결하여, 절찰(ligation)을 통해 SfiI 단편 인서트로써 변형 pCOM3x 벡터로 클로닝된 키메라 Fab DNA 단편을 획득하였다. 절찰된 라이브러리 DNA를 세정하고, SS320 고효율 적격세포(competent cell)로 형질전환하였다. 획득한 총 고유 형질전환체의 수는  $5 \times 10^7$  이상이다.

[0243] 파지 라이브러리의 패닝(panning)을 위하여, 면역화된 마우스의 파지 라이브러리를 공(empty) iCAPS로 코팅된 Maxisorp 면역튜브(Thermo Scientific)로 2회 감산한 후, 비오틴화 Bril 단백질로 코팅된 Dynabeads MyOne Streptavidin T1(Life Technologies)로 2회 감산하였다. 모든 감산 단계를 30분간 지속하였다. 그 동안에, 비오틴화 CB1 수용체 iCAPS를 Dynabeads MyOne Streptavidin T1(Life Technologies)에 코팅하였다. 이어서, 경쟁을 위해, 감산된 파지 풀 및 비드의 CB1 iCAPS를 비-비오틴화 Bril 단백질 및 공 iCAPS와 함께 혼합하고, 실온에서 1시간 동안 회전시키면서 배양하였다. 비드를 자석으로 결합 혼합물로부터 분리하고, 수회 세척하여 비결합 파지를 제거하였다(1 라운드에서 5회, 2 및 3 라운드에서 각각 10회). 결합 파지를 글리신 완충제 pH 2.2로 각각 10분 동안 2회 용출시켰다. 용출액을 혼합하고, Tris-HCl pH8.0로 중화하고, TG1 세포를 감염시키기 위해 사용하여 다음의 패닝 라운드를 위한 파지를 생성하였다. 3 라운드의 패닝 이후, 단일 클로니를 선정하고 단일클로 파지 ELISA로 스크리닝하였다.

[0244] 파지 바인더의 스크리닝을 위해, 패닝 아웃풋으로 감염된 TG1의 단일 클로니를 2YT/카르베니실린/글루코스 배지를 함유하는 96-웰 플레이트에 포착하고, 30℃에서 밤새 진탕하였다. 다음 날, 소량의 포화 배양물을 신선한 2YT/카르베니실린/글루코스 배지로 이동시키고, OD600nm이 0.6-0.7에 도달할 때까지 37℃에서 진탕하였다. 이어서, 배양물을 K07 헬퍼 파지로 감염시켰다. 감염된 TG1 세포를 스핀다운시키고, 2YT/카르베니실린/글루코스 배지에서 재현탁한 후, 30℃에서 밤새 진탕하였다. 그 동안에, Maxisorp 96-웰 플레이트(Thermo Scientific)를 스트렙타비딘(Wako)으로 4℃에서 밤새 코팅시켰다. 3일에, 비오틴화 항원을 스트렙타비딘 코팅 플레이트에 포획한 후, 3% 무지방 우유로 PBST에서 차단시켰다. TG1 세포를 다시 스핀다운시켰다. 상등액을 함유하는 파지를 3% 무지방 우유로 차단한 후, ELISA 플레이트에 로딩하고 1시간 동안 실온에서 배양하였다. PBST로 3 라운드 세척한 후, PBST에서 3% 무지방 우유로 1:2000 희석된 HRP 마우스 항-M13 항체(GE Healthcare)를 상기 플레이트에 첨가하고 추가의 1시간 동안 실온에서 배양하였다. 플레이트를 PBST로 3회 세척한 후, TMB(Biopanda)로 전개하였다. HCl를 플레이트에 첨가하여 반응을 정지시켰다. 450nm에서의 흡광도를 Emax 정밀 마이크로플레이트 리더(Molecular Devices)에서 리딩하였다. iCAPS에 특이적으로 결합하는 클론을 추가의 특징화 및 시퀀싱을 위해 선정하였다.

[0245] 파지에 나타나는 Fab를 생산하는 *E. coli* 클로니 잠복(harboring) 플라스미드를 회수하였다. 플라스미드 DNA를 추출하고 시퀀싱하여 Fab DNA 정보를 획득하였다. 특정 프라이머를 중쇄의 V 영역을 증폭시키기 위해 설계하였고, PCR 생성물을 심리스 클로닝(seamless cloning)에 의해 인간 중쇄 불변부 전방에서 ApaI 및 SacI 제한 효소로 사전 처리된 pTT5 발현 벡터의 변형된 형태인 pTT5-HCV3로 클로닝하였다. 또한, 특정 프라이머를 Fab 단편의 전체 경쇄 영역을 증폭시키도록 설계하였다. 획득된 PCR 단편을 심리스 클로닝에 의해 EcoRI 및 NotI 처리된 변형 pTT5 벡터인 pTT5-IL2-LCC로 클로닝하고, 로 처리하였다. 획득한 2개의 플라스미드의 서열을 확인하였다

#### [0246] 실시예 4. 하이브리도마 시퀀싱

[0247] 하이브리도마 세포( $1 \times 10^7$ )를 수확하고 전체 RNA를 상기 기재된 바와 같이, Tri 시약을 사용하여 비장 조직으로부터 추출하였다. cDNA를 전술한 제조사의 지침에 따라 SuperScript III 키트를 사용하여 제조하였다. 획득한 cDNA 생성물을 PCR과 프라이머 VhRevU 및 VhForU에 대한 템플레이트로써 사용하였고, 획득한 300bp PCR 생성물을 PCR 클린-업 키트를 사용하여 세정하였고, 동일한 프라이머를 사용하여 시퀀싱하였다. 또한, PCR 반응을 경쇄-V-영역 특정 프라이머 VhRev7 및 VhFor(가변부에만 해당) 또는 KappaFor 프라이머(전체 카파(kappa) 경쇄에 해당)로 수행하였다. 시퀀싱 반응을 세정된 PCR 생성물에 수행하였고 DNA 서열을 획득하였다.

#### [0248] 실시예 5. IgG의 발현 및 분석

[0249] IgG 발현: 하나는 중쇄를 함유하고 다른 하나는 경쇄 DNA를 함유하는 2개의 pTT5-기반 플라스미드를 IgG 발현을 위해 HEK293F 세포로 동시-형질주입하였다. 형질주입 24시간 이전에, 293F 세포를  $8 \times 10^5$  세포/ml의 밀도로 희석시켰다. 형질주입 당일에, 세포를  $1.1-1.3 \times 10^6$  세포/ml로 유지시켰다. 1μg의 플라스미드 DNA를 1ml 세포 현탁액

배양물의 형질주입에 사용하였다. 80 $\mu$ g의 DNA를 4ml의 신선한 293F freestyle 배지로 희석시켰다. 240 $\mu$ g의 형질주입 시약 폴리에틸렌이민(PEI)을 4ml의 최종 부피 293F freestyle 배지로 희석시켰다. 배양 3분 후, 4ml DNA를 PEI와 충분히 혼합하였다. 8ml의 DNA 및 PEI 혼합물을 15분 동안 실온에서 배양하고 80ml의 293F 세포 현탁액 배양물에 천천히 첨가하였다. 세포를 130rpm의 속도로 37 $^{\circ}$ C에서 5% CO<sub>2</sub>와 오비탈 진탕 플랫폼(orbital shaking platform)에서 배양하고, 4일에 수확하였다.

[0250] IgG 정제: 단백질 A의 0.4ml 충전부피를 1mL 컬럼에 배치하고 10mL의 dH<sub>2</sub>O 및 10ml의 pH 8.0 PBS로 세척하였다. 형질주입된 293F 세포 현탁액을 4000rpm에서 45분 동안 4 $^{\circ}$ C로 스핀다운시켰다. 펠렛을 폐기하고, 상등액을 얼음에서 pH 8.0로 조정하였고, 제조된 단백질 A 컬럼에 로딩하였다. 상등액 로딩이 완료되면, 컬럼을 5ml의 pH 8.0 PBS로 세척하고 4ml의 0.1M Na 시트레이트-HCl pH3.5로 용출하였다. IgG를 함유하는 용출액을 200 $\mu$ L pH 8.8 1.5M Tris-HCl 완충제로 중화하였고 30kD 4ml 농축기로 농축하였다. 4.5ml의 PBS를 농축기에 충전하고 스핀다운시켰다. 최종적으로, IgG를 교환시키고 PBS에 저장하였다. IgG를 OD280로 검출하고, 순도를 SDS-PAGE 겔 및 SEC로 측정하였다.

[0251] 4회의 상이한 실험에서 달성된 PA13R3-P1C4의 농도, 부피 및 수득물을 표 4에 나타내었다. 다양한 클론의 농도, 부피 및 양을 표 5에 나타내었다.

표 4

PA13R3-P1C4 발현

| 일반명         | 농도(mg/ml) | 부피( $\mu$ L) | 양( $\mu$ g) | 수득물(mg/L) |
|-------------|-----------|--------------|-------------|-----------|
| PA13R3-P1C4 | 0.3       | 200          | 60          | 0.75      |
| PA13R3-P1C4 | 1.01      | 500          | 505         | 3.2       |
| PA13R3-P1C4 | 0.49      | 500          | 245         | 1.5       |
| PA13R3-P1C4 | 1.25      | 1250         | 1562.5      | 3.9       |

표 5

클론의 발현

| 클론               | 농도(mg/ml) | 부피( $\mu$ L) | 양( $\mu$ g) |
|------------------|-----------|--------------|-------------|
| PA13R3-P1C4(기능적) | 0.3       | 200          | 60          |
| PA2LR3-P2D3      | 0.31      | 250          | 77.5        |
|                  | 0.18      | 200          | 36          |
| PA2LR3-P1G6      | 1.99      | 350          | 696.5       |
| PA2LR3-P3B10     | 0.23      | 600          | 138         |
|                  | 0.64      | 200          | 128         |
| PA2R3-P1A7       | 1.93      | 400          | 772         |
|                  | 3.1       | 300          | 930         |
|                  | 0.06      | 250          | 15          |
|                  | 1.07      | 1200         | 1284        |
| PA2LR3-P1H4      | 1.94      | 300          | 582         |
| PA2LR3-P4B1      | 1.62      | 250          | 405         |
|                  | 0.98      | 200          | 196         |
| PA2LR3-P4B5      | 0.8       | 200          | 160         |
|                  | 0.85      | 450          | 382.5       |
|                  | 0.61      | 200          | 122         |
|                  | 1.68      | 600          | 1008        |
| PA2LR3-P4G10     | 1.32      | 250          | 330         |
| PA2LR3-P4C6      | 1.63      | 250          | 407.5       |
|                  | 0.56      | 250          | 140         |
| PA2LR3-P3B8      | 4.13      | 250          | 1032.5      |
| PA2LR3-P2B8      | 1.01      | 550          | 555.5       |



|              |      |     |       |
|--------------|------|-----|-------|
|              | 1.78 | 500 | 890   |
|              | 1.1  | 500 | 550   |
|              | 3.3  | 900 | 2970  |
| PA2LR3-P2E5  | 0.47 | 550 | 258.5 |
| PA2R3-P1F1   | 0.8  | 500 | 400   |
| PA2LR3-P3A8  | 1.65 | 200 | 330   |
| PA2LR3-P3F8  | 1.97 | 150 | 295.5 |
| PA2LR3-P5E7  | 0.74 | 250 | 185   |
| PA2LR3-P6B12 | 2.45 | 200 | 490   |
| PA2LR3-P6G7  | 0.92 | 200 | 184   |

[0255] 실시예 6. ELISA를 통한 CB1 iCAPS에 대한 IgG 결합

[0256] 정제된 IgG를 정제된 CB1 수용체(CB1 형태 항원 표출 시스템(iCAPS))에 대한 결합을 ELISA로 테스트하였다. 비-비오틴화 항원(예를 들어, 공 iCAPS)을 Maxisorp 플레이트에 직접적으로 코팅하였다. 일차 항체는 1:3로 계단 희석된 정제된 IgG이며, 플레이트에서 1시간 동안 배양하였다. PBST로 3 라운드 세척한 후, 이차 항체 HRP 고트 항-마우스 IgG(Abmart) 또는 HRP 고트 항-인간 IgG(Sigma)를 IgG의 종에 따라 첨가하였고, 추가의 1시간 동안 배양하였다. 플레이트를 PBST로 3회 세척한 후, TMB(Biopanda)로 전개하였다. HCl를 플레이트에 첨가하여 반응을 정지시켰다. 450nm에서의 흡광도를 Emax 정밀 마이크로플레이트 리더(Molecular Devices)에서 리딩하였다. 결합 데이터를 표 6에 기재하였다.

표 6

[0257] CB1 iCAPS에 대한 결합

| 클론           | A139 EC50(nM) | A138 EC50(nM) |
|--------------|---------------|---------------|
| PA2LR3-P1G6  | 35            | 81            |
| PA2LR3-P1H4  | 33.52         | 21.04         |
| PA2LR3-P2B8  | 1.8           | 6.7           |
| PA2LR3-P2D3  | 2.6           | 4.9           |
| PA2LR3-P2E5  | 3.2           | 10            |
| PA2LR3-P3B10 | 0.78          | 1.4           |
| PA2LR3-P3B8  |               | 71            |
| PA2LR3-P4B1  | 1.406         | 1.277         |
| PA2LR3-P4B5  | 0.24          | 0.24          |
| PA2LR3-P4C6  | 0.4           | 0.4           |
| PA2LR3-P4G10 | 1.354         | 1.189         |
| PA2R3-P1A7   | 3.5           | 7.5           |
| PA2R3-P1F1   | 1.1           | 1.3           |
| PA13R3-P1C4  | 0.175         | 0.1719        |

[0259] 실시예 7. FACS를 통한 IgG의 결합

[0260] TRex CHO 부모 세포, TRex CHO A56 과발현 CB1(CB1 T210A/융합 파트너) 및 고유 인간 CB1 TRex CHO A156을 플라스크에서 수확하였다. 100 $\mu$ l의 1x10<sup>6</sup> 세포/ml의 세포를 일차 항체 IgG와 배양하였다. 이차 항체 PE 접합 항-인간 및 항-마우스를 1:200배로 희석시켰다. 항-인간 Fab FITC를 1:32배로 희석시켰다. 세포를 200 $\mu$ l의 FACS 완충제로 2회 세척하고, BD 5ml 팔콘 튜브로 이동시키고, 유동세포분석으로 분석하였다. 정제된 IgG의 결합을 처음 30nM 및 300nM의 농도에서 테스트하였다. 바인더의 수를 확인하였고 도 1A-1F에 나타내었다.

[0261] TRex CHO 부모 세포를 추가적으로 평가하기 위해, TRex CHO A56 과발현 CB1, 고유 인간 CB1 TRex CHO A156, 5HT2B, 마우스 CB1 및 인간 CB2를 IgG 결합 특이성을 확인하기 위해 사용하였다. 100 $\mu$ l의 1x10<sup>6</sup> 세포/ml의 세포를 일차 항체 IgG와 1 $\mu$ M로 시작하여 0.5nM까지 3-배 계단희석하여 30분 동안 얼음에서 배양하였다. 200 $\mu$ l의 FACS 완충제로 2회 세척한 후, 세포를 이차 항체와 30분 동안 얼음에서 배양하였다. 세포를 200 $\mu$ l의 FACS 완충

제로 2회 세척하고 BD 팔콘 5ml 튜브에 이동시키고 FACS로 분석하였다.

[0262] 산타크루즈 항-CB1 래빗 다중클론성 항체 및 이차 항체 FITC 접합 항-래빗을 마우스 CB1의 발현을 검출하기 위해 사용하였다. R&D 마우스 단일클론 항-CB2 및 인간 IgG P2C2를 각각 CB2 및 5HT2B의 발현을 확인하기 위해 사용하였다. 항-마우스 및 항-인간 이차 항체를 모두 PE-접합시켰다

[0263] 선택되는 바인더에 대하여, 농도 범위를 테스트하여 CB1 수용체에 대한 전체 결합 곡선을 생성하였다. 1  $\mu$ M 내지 0.1  $\mu$ M로 3-배 계단희석액을 제조하였다. 선택성을 유동세포분석을 통하여 A156(고유 인간 CB1 수용체 발현) 또는 A56(융합 파트너로 대체된 T210A 변형 및 ICL3 대체 과발현-CB1 수용체)에 대한 결합에 대해서, 5HT2B 또는 CB2 발현 세포에 대한 결합을 측정하여 검증하였다. 도 2C 및 2D에 나타난 바와 같이, CB2 및 5HT2B의 발현을 마우스 단일클론 항-CB2 및 P2C2 인간 IgG를 사용하여 확인하여, CB2 및 5HT2B 발현을 각각 확인하였다. PE-접합 항-마우스(항-CB2 검출용) 및 PE 접합 항-인간 항체를 각각 CB2 및 5HT2B를 검출하기 위해 사용하였다. 도 2A 및 2B에 나타난 바와 같이, 항체 PA13R3-P1C4 및 36E12B6C2는 CB1에 선택적으로 결합한다. 또한, 표 7에 각각의 PA13R3-P1C4 및 36E12B6C2의 다양한 배치에 대한 농도 및 해리상수(Kd)를 나타내었다.

[0264] 실험 결과는 PA13R3-P1C4 IgG 및 Fab 및 36E12B6C2가 부모 TRex CHO를 제외한 A56 및 A156에 결합하고, 5ht2b, 인간 CB2 또는 마우스 CB1와 상호-활성이 없다는 것을 나타낸다.

### 표 7

[0265] 항체의 다양한 배치에 대한 유동세포분석 결과

| IgG         | 농도        | 세포주  | Kd      |
|-------------|-----------|------|---------|
| PA13R3-P1C4 | 1.01mg/ml | A156 | 40.54nM |
| PA13R3-P1C4 | 1.01mg/ml | A156 | 171nM   |
| PA13R3-P1C4 | 0.49mg/ml | A156 | 187nM   |
| PA13R3-P1C4 | 1.25mg/ml | A156 | 72.6nM  |
| 36E12B2E5   | 4mg/ml    | A156 | 37.4nM  |
| 36E12B2H8   | 7.05mg/ml | A156 | 25.89nM |
| 36E12B6C2   | 4.85mg/ml | A156 | 63.95nM |
| 36E12B6F2   | 5.57mg/ml | A156 | 61.87nM |
| 36E12B6C2   | 5.78mg/ml | A156 | 151.1nM |
| 36E12B6C2   | 5.9mg/ml  | A156 | 25.97nM |
| 36E12B6C2   | 5.28mg/ml | A156 | 27.66nM |
| PA13R3-P1C4 | 1.01mg/ml | A56  | 27.3nM  |
| PA13R3-P1C4 | 1.25mg/ml | A56  | 50.59nM |
| 36E12B2E5   | 4mg/ml    | A56  | 30.95nM |
| 36E12B2H8   | 7.05mg/ml | A56  | 20.34nM |
| 36E12B6C2   | 4.85mg/ml | A56  | 29.32nM |
| 36E12B6F2   | 5.57mg/ml | A56  | 23.91nM |
| 36E12B6C2   | 5.78mg/ml | A56  | 69.42nM |
| 36E12B6C2   | 5.9mg/ml  | A56  | 60.24nM |
| 36E12B6C2   | 5.28mg/ml | A56  | 51.94nM |

[0267] 실시예 8. 경쟁 분석

[0268] TRex CHO A156 고유 인간 CB1 세포를 36E12B6C2 및 P1C4가 유사한 에피토프에 결합하는지 여부를 테스트하는데 사용하였다. P1C4 및 36E12B6C2의 EC80 및 EC50 농도를 염색에 사용하였다. PA13R3-P1C4 IgG, Fab 및 36E12B6C2의 초과량을 경쟁에 사용하였다. 100  $\mu$ l의 1x10<sup>6</sup> 세포/ml의 A156 세포를 경쟁자 IgG와 30분 동안 얼음에서 배양한 후 염색 IgG를 얼음에서 30분 간 배양한 혼합물에 첨가하였다. 200  $\mu$ l의 FACS 완충제로 2회 세척한 후, 세포를 이차 항체와 30분 동안 얼음에서 배양하였다. PE 접합-항-인간 및 항-마우스를 1:200배로 희석시켰다. 세포를 200  $\mu$ l의 FACS 완충제로 2회 세척하고 BD 팔콘 5ml 튜브로 이동시키고 FACS로 분석하였다.

[0269] 실험 결과는 CB1 결합에 대해 PA13R3-P1C4 Fab 및 IgG가 36E12B6C2와 경쟁적인 것으로 나타났으며, 이는 PA13R3-P1C4 및 36E12B6C2가 중첩 에피토프에 결합한다는 것을 시사한다(도 3A 및 B). 또한, 100nM 내지 500nM

에서 성장된 경쟁자 36E12B6C2는 CB1으로의 결합에 대해 PA13R3-P1C4와 경쟁할 수 있다.

#### [0271] 실시예 9. cAMP 기능 분석

[0272] cAMP 기능 분석을 항체의 길항 작용을 측정하기 위해 수행하였다. cAMP 기능 분석(Cisbio)을 백색 384-웰 저용량 플레이트(Greiner)에서 수행하였다. 안정적으로 발현되는 CB1 TRex CHO 세포의 8,000세포/웰을 플레이트에 접종한 후, 길항제를 다양한 농도(10mM 내지 0mM의 범위)로 실온에서 10분 동안 배양하였다. 5mM의 포스콜린(Sigma Aldrich) 및 9mM의 카나비노이드 CP55940(Sigma Aldrich)를 세포 자극 혼합물에 첨가하고 30분 동안 실온에서 배양하여 CB1을 활성화하였다. 30분 배양 이후, 5 $\mu$ l의 cAMP-d2(Cisbio에서 제공된 접합체 및 용해 완충제를 1:39 희석) 및 5 $\mu$ l의 항-cAMP 크립테이트(Cisbio에서 제공된 접합체 및 용해 완충제를 1:9 희석)를 세포 자극물에 첨가하고 1시간 동안 배양하였다. FRET 신호를 엔비전 멀티레이블 플레이트 리더(Envision multilabel plate reader)(Perkin Elmer)로 항-cAMP 크립테이트가 620nm에서 여기되고 665nm에서 방출될 때 검출하였다. 데이터 분석을 GraphPad Prism을 사용하여 수행하였다.

[0273] 도 4에 나타낸 바와 같이, 두 개의 항체, 36E12B2H8(하이브리도마) 및 PA13R3-P1C4(파지 유래)는 각각 350 $\pm$ 28nM 및 90 $\pm$ 13nM의 IC50값을 갖는 저분자 양성 대조군(역 CB1 수용체 효능제 SR141716A(리모나반트) 및 AM251과 중성 길항제 AM6545)에 대해 동등한 길항 활성의 효능(36E12B2H8) 또는 더욱 좋은 효능(PA13R3-P1C4)을 나타낸다.

#### [0275] 실시예 10: ERK 활성 분석

[0276] 추가적으로 mAns의 길항제 활성을 확인하기 위해, CB1 수용체 신호 경로의 일부로써 ERK 활성을 평가하였다. 실험 2일 전에, Trex-CHO CB1 수용체 세포를 500,000세포/웰로 6-웰 플레이트에 접종하였다. 24시간 이후, 1 $\mu$ g/mL 테트라사이클린을 CB1 수용체 발현을 유도하기 위해 사용하였다. 세포를 실험 전 2시간 이상 동안 혈청-절식시켰다. 정제된 IgG를 300nM로 배양 배지에 첨가하고, 30분 이후에, 세포를 CB1 수용체 효능제 WIN55,212(100nM)로 10 및 15분 동안 자극시켰다. 세포 용해물을 수확하고 ERK 활성 레벨을 웨스턴 블랏으로 측정하였다. 항-ERK 및 항-포스포-특이적 ERK 항체를 Cell Signaling사로부터 제공받았다.

[0277] 인산화 ERK 신호의 증가에 의해 입증된 바와 같이, CB1 수용체 효능제 WIN55,212의 처리는 ERK 활성을 유도시켰다. 샘플의 동일한 로딩을 나타내기 위해 전체 ERK를 웨스턴 블랏 로딩 대조군으로써 사용하였다. 도 5A에서 나타낸 바와 같이, 대조군 IgG(비관련 바이더) 또는 PA13R3-P1E4를 제외한 파지-유래 항체 PA13R3-P1C4(300nM)은 WIN55,212(100nM) 유도 ERK 인산화 반응을 차단시켰다. 도 5B에서 나타낸 바와 같이, 대조군 IgG를 제외한 하이브리도마-유래 항체 36E12B2E5, 36E12B6C2 및 36E12B6F2는 WIN55,212 유도 ERK 인산화 반응을 차단시켰다. AM6545(중성 길항제)를 도 5A 및 5B에 나타낸 바와 같이 양성 대조군으로써 사용하였다.

#### [0279] 실시예 11. cAMP 기능 분석

[0280] cAMP 효능제 기능 분석(Cisbio)을 백색 384-웰 저용량 플레이트(Greiner)에서 수행하였다. 안정적으로 발현되는 CB1 TRex CHO 세포의 8,000세포/웰을 플레이트에 접종한 후, 효능제를 다양한 농도(1.5mM 내지 0mM의 범위)로 실온에서 10분 동안 배양하였다. 효능 활성(도 6A 및 6B)을 확인하기 위해, 5mM의 포스콜린(Sigma Aldrich)을 세포 자극 혼합물에 첨가하고 30분 동안 실온에서 배양하였다. 양성 알로스테릭 조절인자 활성(도 6C 및 6D)을 평가하기 위해, 5mM의 포스콜린(Sigma Aldrich) 및 1mM의 CP55940을 세포 자극 혼합물에 첨가하고 30분 동안 실온에서 배양하였다.

[0281] 30분 배양 이후, 5 $\mu$ l의 cAMP-d2(Cisbio에서 제공된 접합체 및 용해 완충제를 1:39 희석) 및 5 $\mu$ l의 항-cAMP 크립테이트(Cisbio에서 제공된 접합체 및 용해 완충제를 1:9 희석)를 세포 자극물에 첨가하고 1시간 동안 배양하였다. FRET 신호를 엔비전 멀티레이블 플레이트 리더(Perkin Elmer)로 항-cAMP 크립테이트가 620nm에서 여기되고 665nm에서 방출될 때 검출하였다. 데이터 분석을 GraphPad Prism을 사용하여 수행하였다.

[0282] cAMP 효능제 스크리닝의 결과로부터 PA2LR3-P2D3, PA2LR3-P4B1, PA2LR3-P6G7 및 PA2LR3-P6B12를 포함하는 4개의 잠재적인 효능제를 확인하였다. 도 6A 및 6B에 나타낸 바와 같이, 특히, PA2LR3-P2D3, PA2LR3-P4B1 및 PA2LR3-P6G7은 EC50>300nM을 나타낸다. 또한, PA2LR3-P6B12는 잠재적인 알로스테릭 조절인자이며, 도 6C에서 나타낸 바와 같이, CP55940의 존재에서 약 1000nM의 EC50을 갖는다. 양성 및 음성 대조군을 도 6B 및 6D에 나타내었다.

[0283] 또한, cAMP 분석을 수행하여 PA13R3-P1C4 및 36E12B6C2를 추가적으로 특징화하였다. cAMP 기능 분석(Cisbio)을 백색 384-웰 저용량 플레이트(Greiner)에서 수행하였다. 안정적으로 발현되는 CB1 TRex CHO 세포의 8,000세포/



웰을 플레이트에 접종한 후, AM6545, SR141716A, PA12R3-P1C4 및 36E12B6C2를 포함하는 길항제를 3mM 내지 0mM 범위의 다양한 농도로 실온에서 10분 동안 배양하였다. 10분 배양 이후, 5mM의 포스콜린(Sigma Aldrich)을 세포 자극 혼합물에 첨가하고 30분 동안 실온에서 배양하였다. cAMP 생성을 수량화하기 위해, 5 $\mu$ l의 cAMP-d2 및 5 $\mu$ l의 항-cAMP 크립테이트를 세포 자극물에 첨가하고 1시간 동안 배양하였다. FRET 신호를 엔비전 멀티레이블 플레이트 리더(Perkin Elmer)로 항-cAMP 크립테이트가 620nm에서 여기되고 665nm에서 방출될 때 검출하였다. 데이터 분석을 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 실험 결과를 도 7에 나타내었다. 이전에, AM6545 및 SR141716A를 각각 중성 길항제 및 역효능제로써 특징화하였다. cAMP 기능 분석의 결과는 PA12R3-P1C4 및 36E12B6C2가 SR141716A와 유사한 억제 패턴을 가지는 것을 나타내며, 이는 PA12R3-P1C4 및 36E12B6C2가 역효능제인 것을 시사한다.

[0285] 실시예 12. iCAPS ELISA 결합 분석

[0286] ELISA 결합 분석을 iCAPS 발현 CB1(단백질 1 서열로 대체된 ICL3 고유 서열을 함유하는 A138 및 BRIL로 대체된 ICL3 고유 서열을 함유하는 A139), iCAPS 발현 5HT2B(h13h), 공 iCAPS 또는 rBril-0918에 대한 CB1 수용체 IgG 또는 Fab 항체의 결합을 평가하기 위해 수행하였다. 음성 대조군 BRIL 바인더 P1F7 IgG 및 P1F7 Fab와 비교하여, 테스트된 IgG 및 Fab 분자는 36E12B6C2 IgG, 36E12B6C2 Fab, PA13R3-P1C4 IgG 및 PA13R3-P1C4 Fab이다. IgG 항체에 대하여, 결합을 검출하기 위해 사용되는 이차 항체는 항-마우스 IgG-HRP이고; Fab에 대하여, 결합을 검출하기 위해 사용되는 이차 항체는 항-인간 IgG-HRP이다. 실험 결과를 도 8A 및 8B 및 하기 표 8에 나타내었다. A138 iCAPS 및 A139 iCAPS 결합에 대하여, 36E12B6C2 Fab는 36E12B6C2 IgG에 비해 더 높은 EC50 값을 획득하였다. 반면에, PA13R3-P1C4 IgG 및 Fab는 A139 및 A138에 대한 결합과 거의 동등한 EC50 값을 획득하였다. CB1 항체 또는 Fab 중 어느 것도 rBril-0918, 공 iCAPs 또는 iCAPS 발현 5HT2B에 대한 결합을 나타내지 않았다. 대조군 mAb P1F7은 BRIL을 인식하며, 이에 따라 ICL3에서 BRIL이 결핍된 A138를 제외하고, BRIL 융합을 포함하는 A139에 대한 결합을 나타낸다.

표 8

[0287] 36E12B6C2 및 PA13R3-P1C4 IgG 및 Fab ELISA에서의 EC50 값

| EC50            | A139   | A138   |
|-----------------|--------|--------|
| 36E12B6C2 Fab   | 0.8054 | 1.017  |
| 36E12B6C2 IgG   | 0.19   | 0.2011 |
| PA13R3-P1C4 Fab | 0.27   | 0.23   |
| PA13R3-P1C4 IgG | 0.17   | 0.17   |

[0289] 실시예 13. CB1 수용체 내재화 실험

[0290] WIN55,212(CB1 특이적 효능제) 유도 CB1 내재화에 대한 CB1 항체의 영향을 유동세포분석으로 조사하였다. 안정적으로 발현하는 CB1 TRex-CHO 세포를 5x10<sup>5</sup> 세포/웰로 6-웰 플레이트에 접종하였다. 테트라사이클린(1 $\mu$ g/ml)을 배양 배지에 24시간 동안 첨가하여 CB1 발현을 유도하였다. 실험 당일, 세포를 2시간 동안 혈청 절식시켰다. 이어서, 세포를 CB1 항체(300nM), AM6545(CB1 중성 길항제) 및 음성 대조군(BRIL 바인더)과 30분 동안 전-배양하였다. 이어서, CB1 효능제(1 $\mu$ M WIN55,212)를 배양 배지에 1시간 동안 첨가하여 수용체 내재화를 유도하였다. CB1의 표면 발현을 R&D의 항-CB1 N-말단 마우스 단일클론 항체로 염색하였고, 평균형광강도(MFI)를 유동세포분석을 이용하여 측정하였다. 실험 결과를 도 9A에 나타내었다. CB1 효능제 WIN55,212로의 처리는 대조군에 비해 MRI의 감소를 나타내며, 이는 CB1의 내재화를 시사한다(도 9A, 히스토그램 상단). CB1 특이적 중성 길항제 AM6545로의 전-처리는 WIN55,212 유도 CB1 수용체 내재화를 차단시킨다(도 9A, 히스토그램 상단). CB1 항체(300nM)의 전처리는 WIN55,212 유도 CB1 수용체 내재화에 영향을 미치지 않는다(도 9A, 히스토그램의 중간 및 하단).

[0291] 또한, 수용체 내재화에 대한 CB1 항체의 영향을 조사하였다. 2시간 혈청 절식 이후, 300nM CB1 항체, P2A12 음성 대조군(BRIL 바인더) 및 CB1 효능제 WIN55,212를 배양 배지에 1시간 동안 첨가하였다. 세포를 수확하고 항-CB1 N-말단 마우스 단일클론 항체(R&D)로 염색하였다. 실험 결과를 도 9B에 나타내었다. WIN55,212가 CB1 수용체 내재화를 유도시키며, CB1 중성 길항제 AM6545의 전-처리를 통해 차단시켰다(도 9B, 히스토그램의 상단). CB1의 표면 발현은 CB1 항체에 영향을 미치지 않으며, 이는 CB1 항체가 수용체 내재화를 유도하지 않는다는 것을 시사

한다(도 9B, 히스토그램의 중간 및 하단).

[0293] 실시예 14. 인간화 CB1 항체의 효능

[0294] 인간화 P1C4 항체를 생성하여 효능, 특이성 및 친화도에 대해 평가하였다. 인간화 P1C4 항체를 생성하기 위해서, 인간 프레임워크를 P1C4과 인간 생식세포 VH 및 VK 유전자 간의 상동성에 기반하여 선택하였다. 선택된 프레임워크는 PIC4 VH 및 VK 영역과 가장 높은 상동성을 가지며, 이는 PIC4로 나타날 것으로 예상되는 CDR 구조를 지원할 수 있는 컴퓨터 모델링에 기반하여 선택된다. 다음의 인간화 항체를 생성하였다:(1) P1C4-H0-IgG;(2) P1C4-H2(YE)-IgG(중쇄 가변부에서 G27Y 및 T28E 돌연변이를 포함); 및(3) P1C4-H4(YENG)-IgG(중쇄 가변부에서 G27Y, T28E, A60N 및 Q61G를 포함)

[0295] cAMP 분석을 키메라 PA13R3-P1C4 및 인간화 PA13R3-P1C4 항체의 효능을 확인하기 위해 수행하였다. cAMP 기능 분석(Cisbio)을 백색 384-웰 저용량 플레이트(Greiner)에서 수행하였다. 안정적으로 발현되는 고유 인간 CB1 TRex-CHO 세포를 8,000세포/웰로 플레이트에 접종한 후, 리모나반트(SR141716A), PA12R3-P1C4 키메라, PA12R3-P1C4 H0(복귀 돌연변이(back mutation)가 아님), PA12R3-P1C4 H2(YE), PA12R3-P1C4 H4(YENG) 및 P2A12(음성 대조군)를 1mM 내지 0mM 범위의 농도로 실온에서 10분 동안 배양하였다. 10분 이후, 5mM의 포스콜린(Sigma Aldrich)을 자극 혼합물에 첨가하고 30분 동안 실온에서 배양하였다. cAMP 생성을 수량화하기 위해, 5 $\mu$ l의 cAMP-d2 및 5 $\mu$ l의 항-cAMP 크립테이트를 첨가하고 1시간 동안 배양하였다. FRET 신호를 엔비전 멀티레이블 플레이트 리더(Perkin Elmer)로 항-cAMP 크립테이트가 620nm에서 여기되고 665nm에서 방출될 때 검출하였다. 데이터 분석을 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[0296] 실험 결과를 도 10 표 9에 나타내었다. cAMP 기능 분석은 인간화 P1C4-H2 및 P1C4-H4가 각각 21nM 및 17nM의 IC50을 갖는 것을 나타내었다. 따라서, 테스트된 항체인 인간화 항체 H1C4-H2 및 PIC4-H4는 상응하는 키메라 항체에 비해 더욱 큰 효능을 나타내며, 이는 cAMP의 억제를 통해 측정하였다.

표 9

[0297] 키메라 및 인간화 CB1 항체에 대한 IC50

|          | PA13R3-P1C4<br>키메라 | P1C4-H0<br>돌연변이 없음 | P1C4-H2<br>(YE) | P1C4-H4<br>(YENG) | 제조합 |
|----------|--------------------|--------------------|-----------------|-------------------|-----|
| IC50(nM) | 93                 | 146                | 21              | 17                | 415 |

[0298] 인간화 P1C4 항체의 결합친화도, 상호-반응성 및 특이성을 TRex CHO 부모 세포, TRex CHO A56 과발현 CB1 세포(T210A/융합 파트너), 고유 인간 CB1 TRex CHO A156 세포, Trex 부모(nCB1가 아님) 세포, 마우스 CB1 세포 및 인간 CB2 안정세포(stable cell)와 함께 유동세포분석으로 측정하였다. 100 $\mu$ l의 1x10<sup>6</sup> 세포/ml의 세포를 PA13R3-P1C4 키메라, 인간화 P1C4-H0(돌연변이가 아님), P1C4-H2(YE), P1C4-H4(YENG) 또는 P2A12(대조군) IgG와 300nM로 시작하여 0.5nM까지 3-배 계단희석하여 30분 동안 얼음에서 배양하였다. 200 $\mu$ l의 FACS 완충제로 2회 세척한 후, 세포를 PE 접합 항-인간 이차 항체(Southern Biotech)와 30분 동안 얼음에서 배양하였다. 세포를 200 $\mu$ l의 FACS 완충제로 2회 세척하고 BD 팔콘 5ml 튜브로 이동시켜 유동세포분석기(BD FACScalibur)로 분석하였다.

표 10

[0299] 인간화 P1C4 항체의 결합친화도 및 상호-반응성

| Kd(nM)             | TRexCHO A56<br>CB1 T210A/융합 파<br>트너 | TRexCHO A156<br>고유 인간 CB1 | TRexCHO<br>부모 | TRexCHO<br>마우스 CB1 | TRexCHO<br>인간 CB2 |
|--------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------------|--------------------|-------------------|
| PA13R3-P1C4<br>키메라 | 10.5                                | 25                        | 결합하지 않음       | 결합하지 않음            | 결합하지 않음           |
| P1C4-H0<br>돌연변이 없음 | 4.5                                 | 25                        | 결합하지 않음       | 결합하지 않음            | 결합하지 않음           |
| P1C4-H2<br>(YE)    | 4.2                                 | 9.4                       | 결합하지 않음       | 결합하지 않음            | 결합하지 않음           |
| P1C4-H4<br>(YENG)  | 4.0                                 | 9.6                       | 결합하지 않음       | 결합하지 않음            | 결합하지 않음           |

|                |         |         |         |         |         |
|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| P2A12<br>(대조군) | 결합하지 않음 | 결합하지 않음 | 결합하지 않음 | 결합하지 않음 | 결합하지 않음 |
|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|

[0300] 실험 결과를 도 11 및 상기 표 10에 나타내었다. 인간화 CB1 항체는 A56 세포 및 A156 세포에 결합한다. 키메라 P1C4 항체에 비해 인간화 항체 P1C4-H2 및 P1C4-H4는 TRex CHO A56 과발현 CB1 세포와 고유 인간 CB1 A156 세포에 대해 높은 친화도로 결합한다(도 11A). 또한, 테스트된 항체 중 어느 것도 마우스 CB1 또는 인간 CB2와 상호-반응성을 나타내지 않는다(도 11B).

[0302] **실시예 15. 감소된 작동인자 기능 CB1 항체**

[0303] 감소된 작동인자 기능을 나타내도록 설계된 CB1 길항 항체를 구축하고 테스트하였다. 하나 이상의 하기 Fc 변형을 갖는 CB1 길항 항체를 생성하였다: (1) 228 위치에서 세린에서 프롤린으로의 돌연변이를 갖는 IgG4 불변부(S228P); (2) 330 위치에서 알라닌에서 세린으로의 돌연변이를 갖는 IgG2 불변부(A330S) 및 3331 위치에서 프롤린에서 세린으로의 돌연변이를 갖는 IgG2 불변부(P331S); 및 (3) IgG2/IgG4 하이브리드 불변부.

[0304] 프레임워크 영역에서 0, 2 또는 4 복귀 돌연변이를 갖는 생성된 인간화 CB1 항체를 SEQ ID NO: 343-351로 제공하였다. 항체를 Fc $\gamma$  수용체 및 보체 C1q에 대한 결합 정도를 ELISA를 통해 시험하였다. 또한, 생체 외에서, 일차 면역 세포를 활성화시키기 위한 생성된 CB1 항체의 능력을 평가하였다. 구체적으로, 하나 이상의 Fc 변형을 갖는 CB1 항체를 면역 세포의 활성화를 테스트하였으며, 예를 들어, 이들의 가교능력 또는 활성화 마커의 발현을 유도하기 위한 항체의 능력을 통해 테스트하였다. 실험 결과는 CB1 길항 항체가 불변부 변형을 함유하지 않는 상응하는 CB1 길항 항체에 비해 감소된 Fc $\gamma$ R 결합 및/또는 감소된 C1q 결합 및/또는 감소된 면역 세포 활성화를 갖는다는 것을 나타낸다.

[0306] **실시예 16. 생물학적 분배 연구**

[0307] 마우스에서 생체 내 CB1 항체 P4B5의 생물학적 분배를 검증하기 위해 연구를 수행하였다. 항체 P4B5를 Vivotag 680 XL(Perkin Elmer)로 표지하였고, 무모(hairless) 마우스(군 당 n=4)에 5mg/kg 또는 25 mg/kg의 표지 항체를 정맥내 주입하였다. 여러 조직에서 형광을 측정하기 위해서, 전신 이미징을 형광 매개 단층촬영(FMT)을 사용하여 다음의 시점에서 수행하였다: 0시간(0h), 1h, 5h, 24h, 48h, 72h, 96h 및 144h. 도 12에 나타난바와 같이, 표지 P4B5는 비표지 P4B5에 비해 CB1 세포에 대하여 유사한 결합친화도를 나타내었다. 비표지 P4B5에 대한 EC50은 60.5nM이며, Vivotag 680 XL로 표지된 P4B5 항체에 대한 EC50은 57.8nM이다.

[0308] 실험 결과를 도 13A 및 13B에 나타내었다. 도 13A.1 및 A.2에 나타난 바와 같이, 시간경과 전반에 걸쳐 표지 항체를 검출하였고, 이는 보다 높은 항체 투여량(25mg/kg)이 적용되는 대표 마우스의 데이터를 제공한다. 그러나, 혈액으로부터 백그라운드 신호가 감소되면, 항-CB1 항체는 뇌에서 검출되지 않으며(도 13B), 이는 항체가 정맥내 주입 이후 혈액-뇌 장벽을 통과하지 못한다는 것을 시사한다.

[0310] **실시예 17. PA13R3-P1C4 인간화 변이에 대한 IgG의 발현 및 분석**

[0311] 다양한 인간 IgG 아강 중에서, IgG2 및 IgG4 아강의 Fc 영역은 활성화 Fc $\gamma$ Rs 또는 보체 1q(C1q)와 같은 작동인자 분자에 저조하게 결합하며, 이는 작동인자 가능 활성의 저하를 야기한다. 면역 작동인자 기능의 활성을 최소화하기 위해서, 인간화 선도(lead) 계열 항체 P1C4-H2 및 P1C4-H4를 3개의 인간 Fc 프레임워크 변이, IgG2, IgG4, 및 IgG2와 IgG4 간의 하이브리드로 클로닝하여, 이를 추가적으로 특징화하였다.

[0312] 인간화 P1C4-H2(SEQ ID NO: 340) 중쇄의 가변부, 인간화 P1C4-H4(SEQ ID NO: 341)의 중쇄의 가변부 및 인간화 P1C4(SEQ ID NO: 338)의 경쇄를 표 11에 나타내었다. 굵은 글자로 나타낸 잔기는 복귀 돌연변이이며, 밑줄 친 부분의 잔기는 CDR 영역을 나타낸다. 다양한 IgG 군에서 Fc 변이체를 제조하기 위해, 3개의 중쇄 불변부 서열을 사용하였다. IgG2 중쇄 불변부(SEQ ID NO: 433), IgG4 중쇄 불변부(SEQ ID NO: 434), 하이브리드 IgG2/4 중쇄 불변부(SEQ ID NO: 435)의 서열을 표 11에 나타내었다.

**표 11**

[0313] **Fc 변이 설계**

| 항체/ 단편 일<br>반명 또는<br>서열정보 | 서열 | SEQ ID<br>NO: |
|---------------------------|----|---------------|
|---------------------------|----|---------------|

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 인간화 P1C4-H2 중쇄 가변 부 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGYEF <del>SY</del> YWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 340 |
| 인간화 P1C4-H4 중쇄 가변 부 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGYEF <del>SY</del> YWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYNGKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 341 |
| 인간화 P1C4 전체 경쇄      | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLHWYQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQYHRSPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 338 |
| IgG2 중쇄 불변부         | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNV <del>DH</del> KPSNTKVDKTV <del>ER</del> KCCVECP <del>CP</del> APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI <del>SRT</del> PEVTCVVDVSD <del>ED</del> PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI <del>SK</del> TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV <del>F</del> SCSV <del>M</del> HEALHNHYTQKSLSLSPGK                                                                                                                                                  | 433 |
| IgG4 중쇄 불변부         | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNV <del>DH</del> KPSNTKVDKRVESKYGPPCP <del>CP</del> APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI <del>SRT</del> PEVTCVVDVSD <del>ED</del> PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI <del>SK</del> AKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY <del>SRL</del> TVDKSRWQEGNV <del>F</del> SCSV <del>M</del> HEALHNHYTQKSLSLSPGK                                                                                                                                                | 434 |
| 하이브리드 IgG2/4 중쇄 불변부 | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNV <del>DH</del> KPSNTKVDKTV <del>ER</del> KCCVECP <del>CP</del> APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI <del>SRT</del> PEVTCVVDVSD <del>ED</del> PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI <del>SK</del> AKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY <del>SRL</del> TVDKSRWQEGNV <del>F</del> SCSV <del>M</del> HEALHNHYTQKSLSLSPGK                                                                                                                                   | 435 |
| P1C4-H2-IgG2        | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGYEF <del>SY</del> YWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNV <del>DH</del> KPSNTKVDKTV <del>ER</del> KCCVECP <del>CP</del> APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI <del>SRT</del> PEVTCVVDVSD <del>ED</del> PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI <del>SK</del> TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY <del>SRL</del> TVDKSRWQEGNV <del>F</del> SCSV <del>M</del> HEALHNHYTQKSLSLSPGK   | 436 |
| P1C4-H2-IgG4        | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGYEF <del>SY</del> YWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNV <del>DH</del> KPSNTKVDKRVESKYGPPCP <del>CP</del> APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI <del>SRT</del> PEVTCVVDVSD <del>ED</del> PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI <del>SK</del> AKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY <del>SRL</del> TVDKSRWQEGNV <del>F</del> SCSV <del>M</del> HEALHNHYTQKSLSLSPGK              | 437 |
| P1C4-H2-IgG2/4      | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGYEF <del>SY</del> YWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNV <del>DH</del> KPSNTKVDKTV <del>ER</del> KCCVECP <del>CP</del> APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI <del>SRT</del> PEVTCVVDVSD <del>ED</del> PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI <del>SK</del> AKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY <del>SRL</del> TVDKSRWQEGNV <del>F</del> SCSV <del>M</del> HEALHNHYTQKSLSLSPGK | 438 |
| P1C4-H4-IgG2        | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGYEF <del>SY</del> YWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYNGKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNV <del>DH</del> KPSNTKVDKTV <del>ER</del> KCCVECP <del>CP</del> APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI <del>SRT</del> PEVTCVVDVSD <del>ED</del> PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI <del>SK</del> TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY <del>SRL</del> TVDKSRWQEGNV <del>F</del> SCSV <del>M</del> HEALHNHYTQKSLSLSPGK   | 439 |
| P1C4-H4-IgG4        | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGYEF <del>SY</del> YWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYNGKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNV <del>DH</del> KPSNTKVDKRVESKYGPPCP <del>CP</del> APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI <del>SRT</del> PEVTCVVDVSD <del>ED</del> PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI <del>SK</del> AKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY <del>SRL</del> TVDKSRWQEGNV <del>F</del> SCSV <del>M</del> HEALHNHYTQKSLSLSPGK              | 440 |
| P1C4-H4-IgG2/4      | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGYEF <del>SY</del> YWMNWVRQAPGQGLEWMGQIYPGDGETKYNGKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHGNYLPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNV <del>DH</del> KPSNTKVDKTV <del>ER</del> KCCVECP <del>CP</del> APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI <del>SRT</del> PEVTCVVDVSD <del>ED</del> PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI <del>SK</del> AKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY <del>SRL</del> TVDKSRWQEGNV <del>F</del> SCSV <del>M</del> HEALHNHYTQKSLSLSPGK | 441 |
| P1C4-Lc 인간화         | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLHWYQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQYHRSPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 442 |

- [0314] 항체 변이체를 상이한 날짜에 상이한 배치로 293FreeStyle, CHO-S 및 CHO-K1 세포에서 발현시키고 정제하였다. 293 FreeStyle 발현에 위해서, 중쇄 및 경쇄 서열로 코딩된 독립된 pTT5 플라스미드를 전체 IgG 항체의 발현을 위해 FreeStyle HEK293F 세포로 동시-형질주입시켰다. 세포를 37℃에서 5% CO<sub>2</sub>와 FreeStyle 293 발현배지에서 배양하였다. 형질주입 24시간 전에, 세포를 8x10<sup>5</sup>세포/mL의 밀도로 희석하였다. 형질주입 용액을 제조하기 위해, 80μg DNA(40μg 경쇄+40μg 중쇄) 및 240μg 폴리에틸렌이민(PEI)을 8mL Freestyle 293F 배지로 희석시키고, 충분히 혼합하고, 0.2μm 실린지-탑 필터를 통해 50mL 코니칼 튜브로 여과한 후, 15분 동안 22℃에서 배양하였다. 8mL의 형질주입 용액을 천천히 80mL 293F 세포 배양물(FreeStyle 293 발현배지에 1.1-1.3x10<sup>6</sup>세포/mL로 희석)에 첨가한 후, 37℃에서 5% CO<sub>2</sub>와 130rpm로 회전시키면서 4일 동안 배양하였다. 형질주입된 세포 배양물의 상등액을 4000rpm에서 45분 동안 4℃로 원심분리하여 수확하였고, 0.1M NaOH를 사용하여 pH 8.0로 조정 한 후 단백질을 정제 시까지 얼음에 고정시켰다.
- [0315] CHO-S 발현을 위해서, 중쇄 및 경쇄 서열로 코딩된 독립된 pTT5 플라스미드를 전체 gG 항체의 발현을 위해 CHO-S 세포로 동시-형질주입시켰다. 세포를 37℃에서 5% CO<sub>2</sub>와 CD-CHO 발현배지에서 배양하였다. 형질주입 24시간 전에, 세포를 CD-CHO 배지에서 0.6-0.7x10<sup>6</sup>세포/mL의 밀도로 희석하였다. 형질주입 당일에, 세포를 1.1-1.3x10<sup>6</sup>세포/mL의 밀도로 250mL 진탕 플라스크 내에 CD-CHO 배지로 희석시켰다. 각각의 250mL 진탕 플라스크에, 80mL의 세포를 첨가하였다. 80μg의 플라스미드 DNA(40μg 경쇄+40μg 중쇄)를 4mL CD-CHO 배지의 최종 부피로 희석시키고, 0.2μm 실린지-탑 필터를 통해 50mL 코니칼 튜브로 여과하였다. 별도의 50mL 코니칼 튜브에, 80μL의 FreeStyle Max 시약을 4mL CD-CHO 배지의 최종 부피로 희석시켰다. 2개의 혼합물을 혼합하기 전에 22℃에서 3분 동안 배양한 후, 혼합하여 추가의 15분 동안 22℃에서 배양하였다. 8mL DNA/형질주입 시약 혼합물을 천천히 250mL 플라스크 내에 80mL 세포 배양물로 첨가하였다. 이로써, 세포의 최종 밀도가 ~1.0x10<sup>6</sup>세포/mL로 되었다. 이어서, 배양 플라스크를 37℃에서 5% CO<sub>2</sub>와 133rpm의 속도로 6일 동안 오비탈 진탕 플랫폼에서 배양하였다. 이어서, 배양 상등액을 원심분리기(Allegra X-15R, Beckman)로 4000xg에서 40분 동안 4℃에서 수확하고, 0.1M NaOH를 사용하여 pH 8.0로 조정 한 후 단백질을 정제 시까지 얼음에서 고정시켰다.
- [0316] 293 FreeStyle 및 CHO-S로부터 IgG의 정제를 다음과 같이 수행하였다: 상등액을 PBS pH 7.4로 전-평형화시킨 단백질 A 컬럼(0.4mL 충전 부피)에 로딩시키고 중력에 의해 흐르도록 하였다. 컬럼을 5mL의 PBS pH 7.4로 세척하고 단백질을 4mL의 0.1M Na 시트레이트-HCl pH 3.5로 용출하였다. 용출액을 200μL 1.5M Tris-HCl 완충제 pH 8.8로 중화하고, 제조사의 지침에 따라 Amicon 30kDa 4mL 농축기(Millipore)를 사용하여 농축하고 PBS pH 7.4와 완충제-교환하여 약 0.5-1mL의 최종 부피가 되게 하였다. 단백질을 280nm에서 흡광도로 측정하였고, 순도를 SDS-PAGE 및 SEC로 측정하였다.
- [0317] Contract research organization(CRO)에서 등록된 방법으로 CHO-K1 세포에서 단백질을 발현 및 정제를 수행하였다. 즉, CHO-K1 세포를 형질주입에 사용하였다. IgGfml를 MabSelect™ SuRe™ 비드 및 Dulbecco's PBS(Lonza BE17-512Q)를 사용한 세척 단계로 정제하였다. IgG를 0.1M 글리신 pH 3.5으로 용출하였다.
- [0318] 단백질을 QC를 위해서, 3μg의 항체를 각 SDS-PAGE 및 SEC 분석 테스트에 사용하였다. QC 통과 기준은 SDS PAGE에서 순도 >90%이고, SEC에서 모노머 피크 >90%이다. QC 테스트를 통과하는 정제된 IgG 단백질에 대하여, 단백질을 스크류 캡 튜브에 ~5mg/mL의 농도로 100μL/튜브를 분취하였다. 상기 분취량을 액체 질소에서 급속 냉동하고 -80℃에서 보관하였다.
- [0319] 293FreeStyle에서의 단백질 수득률은 낮은 mg/L 내지 53mg/L의 범위이다. CHO-S 세포에서의 수득률은 약 1mg/L로 낮다. CHO-K1 세포에서의 수득률은 198mg/L 내지 350mg/L의 범위이다. SDS-PAGE에서 원형 단백질(intact protein)을 약 150kDa로 비-환원 조건하에서 전개하였으며, 거시적인 분해 또는 응집을 보이지 않으면서 중쇄 및 경쇄를 나타내는 2개의 밴드를 보였다. 실시예로써 293 FreeStyle 배치 중 어느 하나에 대한 SEC 프로파일 및 SDS-PAGE 분석을 도 14A에 나타내었으며, CHO-K1 배치 중 어느 하나를 도 14B에 나타내었다. 293FreeStyle 및 CHO-S 배치에 대한 단백질 정제 데이터를 표 12에 요약하였다.



[0320]

PA13R3-P1C4 mAb 단백질 정제 요약

| 샘플                  | 단백질 농도(mg/mL) | 부피(μL) | 양(μg)    | 배양물 부피(mL) | 수득률(mg/L) | SEC에 의한 모노머(%) |
|---------------------|---------------|--------|----------|------------|-----------|----------------|
| P1C4-H2-IgG2        | 2.10          | 11500  | 24150.00 | 600.00     | 40.25     | >90            |
| P1C4-H2-IgG2        | 2.94          | 500    | 1470.00  | 160.00     | 9.19      | >90            |
| P1C4-H2-IgG4        | 2.24          | 14400  | 32256.00 | 600.00     | 53.76     | >90            |
| P1C4-H2-IgG4        | 2.22          | 500    | 1110.00  | 160.00     | 6.94      | >90            |
| P1C4-H2-IgG4(CHO-S) | 0.28          | 250    | 69.00    | 80.00      | 0.86      | >90            |
| P1C4-H2-IgG2/4      | 2.18          | 12500  | 27250.00 | 600.00     | 45.42     | >90            |
| P1C4-H2-IgG2/4      | 1.01          | 600    | 606.00   | 160.00     | 3.79      | >90            |
| P1C4-H4-IgG2        | 2.23          | 7200   | 16056.00 | 600.00     | 26.76     | >90            |
| P1C4-H4-IgG2        | 3.43          | 750    | 2572.50  | 160.00     | 16.08     | >90            |
| P1C4-H4-IgG4        | 2.39          | 10700  | 25573.00 | 600.00     | 42.62     | >90            |
| P1C4-H4-IgG4        | 5.45          | 500    | 2725.00  | 160.00     | 17.03     | >90            |
| P1C4-H4-IgG4(CHO-S) | 0.28          | 250    | 68.75    | 80.00      | 0.86      | >90            |
| P1C4-H4-IgG2/4      | 2.02          | 9700   | 19594.00 | 600.00     | 32.66     | >90            |
| P1C4-H4-IgG2/4      | 3.14          | 750    | 2355.00  | 160.00     | 14.72     | >90            |

[0322] 실시예 18. PA13R3-P1C4 인간화 변이에 대한 cAMP 기능 분석

[0323] 크립테이트-표지 항-cAMP 항체 및 d2-표지 cAMP를 사용하는 경쟁면역분석 형식에 기반하는 상업적으로 이용가능한 키트(Cisbio)를 사용하여, CB1을 안정적으로 발현하는 TRex-CHO 세포에서 세포내 cAMP 레벨 변화의 측정을 통해 인간화 가변 항체를 특징화하였다. 세포 수, 포스콜린 농도 및 CP55,940 농도를 제조사의 지침에 따라 최적화하였다. cAMP 길항 기능 분석을 백색 384-웰 저용량 플레이트(Greiner)에서 수행하였다. 인간 CB1 발현 TRex-CHO 세포를 8,000세포/웰의 밀도로 무혈청 Ham's F12 배지에 접종한 후 mAb 또는 대조군 화합물을 다양한 농도로 22℃에서 10분 동안 배양하였다. 그 후, 5mM 포스콜린(EC20에서, Sigma Aldrich) 및 9nM CP55,940(EC80에서, Sigma Aldrich)을 세포에 첨가하고 30분 동안 22℃에서 배양하여, 아데닐산고리화 효소 및 CB1 신호를 각각 활성화하였다. 이어서, 5μL cAMP-d2(Cisbio에서 제공된 접합체 및 용해 완충제를 1:39 희석) 및 5μL 항-cAMP 크립테이트(Cisbio에서 제공된 접합체 및 용해 완충제를 1:9 희석)를 세포에 첨가하고, 1시간 동안 22℃에서 배양하였다. FRET 신호를 엔비전 멀티레이블 플레이트 리더(Perkin Elmer)로 항-cAMP 크립테이트가 620nm에서 여기되고 665nm에서 방출될 때 검출하였다. 데이터 분석을 GraphPad Prism을 사용하여 수행하였다.

[0324] 상기 분석에서 인간화 PA13R3-P1C4 항체의 활성을 부모 키메라 PA13R3-P1C4, 리모나반트, CB1의 저분자 역효능제 및 IgG1 동종형의 비-GPCR 표적 mAb 음성 대조군 항체인 2A12 mAb와 비교하였다. PA13R3-P1C4 mAb 및 이의 인간화 변이체는 투여-의존적으로 세포내 cAMP 레벨 내 CP55,940-유도 감소를 억제하는 반면에, 음성 대조군 P2A12 mAb은 어떠한 효과도 나타내지 않는다(도 15). PA13R3-P1C4 인간화 변이체의 평균 IC50s±SD를 표 13에 기재하였다.

표 13

[0325]

cAMP 길항제 분석으로 검증된 인간화 P1C4 변이체의 IC<sub>50</sub> 요약

|                | cAMP IC50(nM)    | cAMP IC50(nM) | cAMP IC50(nM) | cAMP IC50(nM) |
|----------------|------------------|---------------|---------------|---------------|
|                | 평균±SD [n]        | 평균 배치 1 [n]   | 평균 배치 2 [n]   | CHO-S [n]     |
| 키메라 P1C4-IgG   | 138±21 [6] #     | 120±11 [3]    | 155±8 [3]     | N/A           |
| P1C4-h0-IgG1   | 195±96 [5] #     | 158±57 [4]    | 343 [1]       | N/A           |
| P1C4-h2-IgG1   | 41±4 [3]**, ##   | 41±4 [3]      | N/A           | N/A           |
| P1C4-h2-IgG2   | 84±13 [6] **, ## | 77±13 [3]     | 91±11 [3]     | N/A           |
| P1C4-h2-IgG4   | 61±13 [7] **, ## | 54±8 [3]      | 63±17 [3]     | 72 [1]        |
| P1C4-h2-IgG2/4 | 79±13 [6] **, ## | 74±14 [3]     | 85±13 [3]     | N/A           |

|                |                  |           |           |        |
|----------------|------------------|-----------|-----------|--------|
| P1C4-h4-IgG1   | 42±7 [6] **' ##  | 40±6 [3]  | 44±7 [3]  | N/A    |
| P1C4-h4-IgG2   | 81±19 [6] **' ## | 82±28 [3] | 80±13 [3] | N/A    |
| P1C4-h4-IgG4   | 54±9 [7] **' ##  | 54±12 [3] | 54±11 [3] | 51 [1] |
| P1C4-h4-IgG2/4 | 80±17 [6] **' ## | 69±9 [3]  | 90±17 [3] | N/A    |
| 재조합            | 417±82 [3]*      | N/A       | N/A       | N/A    |

[0326] \*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.005$ ; 및 리모나반트에 대하여, #  $p < 0.05$ , ##  $p < 0.02$ . cAMP 길항제 분석에서 인간화 P1C4-h2 및 h4 변이체는 키메라 PA13R3-P1C4 mAb에 비해 더욱 효능이 좋았다(1.6-3.3배)( $p < 0.005$ ). P1C4-h2 및 P1C4-h4 인간화 변이체는 비슷한 효능을 가지는 반면, 인간화 PA13R3-P1C4 변이체의 여러 동종형 중에서, IgG2 및 IgG2/4 변이체에 대하여 IgG1 및 IgG4 변이체의 더 높은 효능 동향이 관찰되었다.

[0327] PA13R3-P1C4 인간화 가변 항체 길항 작용의 메커니즘, 특히 상기 항체가 CB1 역효능제 또는 중성 길항제로써 작동하는지에 대한 여부를 추가적으로 특징화하였다. 공지된 CB1 역효능제인 리모나반트(SR141716A) 및 공지된 CB1 중성 길항제인 AM6545를 참조 화합물로써 사용하였다.

[0328] PA13R3-P1C4 인간화 가변 항체가 역효능제 또는 중성 길항제로써 작동하는지에 대한 여부를 특징화하기 위해서, cAMP 분석을 외생(exogenous) 효능제의 부재하에서 수행하였다. 비특이적 아데닐산고리화 효소 억제제인 포스콜린을 분석 배지에 첨가하여, 검출 한계 내에서 기저(basal) cAMP 레벨을 평가하였다. cAMP 효능제 기능 분석(Cisbio)을 백색 384-웰 저용량 플레이트(Greiner)에서 수행하였다. 무혈청 Ham's F12 배지 내에 8,000세포/웰로 인간 CB1 발현 TRex-CHO 세포를 플레이트에 접종한 후 mAb 또는 대고준 화합물을 다양한 농도로 22℃에서 10분 동안 배양하였다. 5mM 포스콜린(Sigma Aldrich)을 세포에 첨가한 후 30분 동안 22℃에서 배양하였다. 22℃에서 30분 동안 배양한 후, 5μL cAMP-d2(Cisbio에서 제공된 접합체 및 용해 완충제를 1:39 희석) 및 5μL 항-cAMP 크립테이트(Cisbio에서 제공된 접합체 및 용해 완충제를 1:9 희석)를 세포에 첨가한 후 1시간 동안 배양하였다. FRET 신호를 엔비전 멀티레이블 플레이트 리더(Perkin Elmer)로 항-cAMP 크립테이트가 620nm에서 여기되고 665nm에서 방출될 때 검출하였다. 데이터 분석을 GraphPad Prism을 사용하여 수행하였다.

[0329] 인간화 변이체 P1C4-h2-IgG2 및 P1C4-h2-IgG4의 활성을 리모나반트, AM6545 및 P2A12-IgG1 음성 대조군 항체와 1.5μM 포스콜린 자극 TRex-CHO CB1 세포(도 16A) 및 5μM 포스콜린 자극 TRex-CHO CB1 세포(도 16B)에서 비교하였다. 상기 결과는 P1C4-h2-IgG1, P1C4-h2-IgG2, P1C4-h2-IgG4 및 리모나반트가 투여-의존적으로 cAMP 레벨을 증가시키며, 이는 역효능제 메커니즘을 나타낸다는 것을 보여준다. 반면에, CB1 중성 길항제 AM6545 및 P2A12-IgG1 음성 대조군 항체는 cAMP 레벨에 영향을 미치지 않았다.

[0330] 실드 플롯(Schild plot) 분석을 평형 해리 상수( $K_B$ )를 검증하기 위해 수행하였으며, 이는 사용되는 효능제의 성질 및 농도와 무관한 이의 수용체에 대한 길항제의 결합친화도의 측정이다. cAMP HTRF 길항제 분석에서 CB1 효능제 CP55,940 및 WIN55,212의 용량 반응 곡선(Dose response curves)을 다양한 농도의 P1C4-h2-IgG4의 존재하에서 검증하였다.

[0331] 도 17 A-D는 cAMP 분석을 통해 각 CP55,940 및 WIN55,212에서의 P1C4-h2-IgG4 농도 증가의 효과가 CB1 활성을 유도한다는 것을 보여준다. 투여량비(R)를 P1C4-h2-IgG4의 부재하에서 획득되는 것과 같은 동일한 반응을 P1C4-h2-IgG4의 존재하에서 얻기 위해 증가될 필요가 있는 CB1 효능제(CP55,940 또는 WIN55,212)의 농도에 의한 CP55,940 또는 WIN55,212의 EC50에 기반하여 산출하였다. 하기 표 14 및 15에 4회의 상이한 실험으로부터 측정된 실드 기울기(Schild slope) 및 평형 해리 상수( $K_B$ )를 나타내었다.

#### 표 14

[0332] 실드 기울기 및 평형 해리 상수 CP55,940

| CP55,940   | 실험 1 | 실험 2  | 실험 3 | 실험 4 |
|------------|------|-------|------|------|
| 실드 기울기     | 1.75 | 1.755 | 1.32 | 1.44 |
| $K_B$ (nM) | 48   | 15    | 26   | 28   |

표 15

[0333] 실험 기율기 및 평형 해리 상수 WIN55,212

| WIN55,212           | 실험 1 | 실험 2 | 실험 3 | 실험 4 |
|---------------------|------|------|------|------|
| 실험 기율기              | 1.4  | 2.1  | 1.5  | 1.6  |
| K <sub>B</sub> (nM) | 21   | 17   | 22.4 | 28   |

[0335] 실시예 19. PA13R3-P1C4 인간화 변이체에 대한 ERK 활성화 분석

[0336] 실시예 10 및 도 5A에 부모 항체 PA13R3-P1C4가 WIN55,212 유도 ERK 활성을 차단시킨다는 것을 나타내었다. PA13R3-P1C4 인간화 변이체 또한 WIN55,212 유도 ERK 활성을 차단시킨다는 것을 확인하기 위해서, WIN55,212 유도 ERK 인산화 반응을 억제하기 위한 상기 항체의 능력을 테스트하였다.

[0337] 실험 2일 전에, T<sub>REX</sub>-CHO CB1 수용체-발현 세포를 500,000세포/웰로 6-웰 플레이트에 접종하였다. 24시간 이후, 1 $\mu$ g/mL 테트라사이클린을 사용하여 CB1 수용체 발현을 유도하였다. 실험 전, 세포를 2시간 이상 동안 혈청-절식시켰다. 정제된 IgG를 300nM로 배양 배지에 첨가하고, 30분 이후에, 세포를 CB1 수용체 효능제 WIN55,212(100nM)로 10 및 15분 동안 자극시켰다. 세포 용해물을 수확하고 ERK 활성 레벨을 웨스턴 블랏으로 측정하였다. 항-ERK 및 항-포스포-특이적 ERK 항체를 Cell Signaling사로부터 제공받았다.

[0338] 도 18A에 나타낸바와 같이, CB1 효능제 WIN55,212로의 처리는 인산화 ERK의 레벨을 증가시켰으며, 이는 EPK 경로를 통한 CB1 수용체 신호를 시사한다. CB1-특이적 길항제 리모나반트로의 전처리는 WIN55,212-유도 ERK 활성을 억제시켰다. 리모나반트와 유사하게, 항-CB1 항체 P1C4-h2-IgG1 및 P1C4-h4-IgG1로의 전처리는 WIN55,212 유도 ERK 활성을 억제시켰다(도 18A). P1C4-h0-IgG1은 WIN55,212 유도 ERK 활성을 억제하지 않았다. 이는 cAMP 길항제 분석과 일치하며, P1C4-h0-IgG1이 다른 인간화 P1C4 변이체에 비해 효능이 낮으며, WIN55,212 유도 ERK 활성의 차단 효과가 부족하다고 가정하였다.

[0339] 또한, WIN55,212 활성화 ERK 경로에서의 IgG2 및 IgG4 프레임워크에 대한 P1C4-h2의 효과를 확인하였다. 키메라 PA13R3-P1C4 및 인간화 P1C4-h2-IgG1과 유사하게, CB1 항체 P1C4-h2-IgG2 및 P1C4-h2-IgG4로의 전처리는 WIN55,212 유도 ERK 인산화 반응을 차단하였다(도 18B). 비-GPCR 표적 mAb P2A12는 WIN55,212 유도 ERK 활성을 차단하지 않았다. 상기 결과는 이러한 Fc 프레임워크가 PA13R3-P1C4의 길항 성질에 영향을 미치지 않는다는 것을 나타낸다.

[0341] 실시예 20. PA13R3-P1C4 인간화 변이에 대한 CB1 수용체 내재화

[0342] CB1 수용체 내재화 분석에 유동세포분석을 이용하여 효능제 또는 길항제 화합물의 존재 또는 부재하에서 PA13R3-P1C4 및 인간화 가변 항체의 활성을 특징화 하였다.

[0343] 실험 당일에, 세포를 2시간 동안 혈청 절식시켰다. 이어서, 세포를 CB1 항체(300nM), AM6545(CB1 중성 길항제) 및 음성 대조군(BRIL 바인더)과 30분 동안 전-배양하였다. 이어서, CB1 효능제(1 $\mu$ M WIN55,212)를 배양 배지에 1시간 동안 첨가하여 수용체 내재화를 유도하였다. CB1의 표면 발현을 R&D의 항-CB1 N-말단 마우스 단일클론 항체로 염색하였고, 평균형광강도(MFI)를 유동세포분석기(Guava)를 사용하여 측정하였다.

[0344] CB1 N-말단을 표적으로 하는 마우스 단일클론 항체를 사용하여 표면 염색이 증가된 것과 같이, T<sub>REX</sub>-293 세포에서 CB1 발현은 테트라사이클린에 의해 유도되었다(도 19A, 패널 A, 점선). 테트라사이클린 및 CB1 효능제 WIN55,212로의 처리는 표면 염색을 감소시키며, 이는 내재화를 통한 세포 표면에서의 CB1 손실을 나타낸다(도 19A, 패널 A, 파선). CB1-특이적 길항제 리모나반트로의 전처리는 세포 표면 CB1 염색에서 효능제-유도 환원을 억제시킨다(도 19A, 패널 B, 검정 실선). 리모나반트와 유사하게, 항-CB1 항체(PA13R3-P1C4(도 19A, 패널 D, 검정 실선), P1C4-h2-IgG1(도 19A, 패널 F, 검정 실선) 및 P1C4-h4-IgG1(도 19A, 패널 G, 검정 실선))로의 전처리는 WIN55,212 유도 CB1 수용체 내재화를 억제시킨다. P1C4-h0-IgG1(도 19A, 패널 E, 검정 실선) 및 음성 대조군 항체 P2A12-IgG1(도 19A, 패널 C, 검정 실선)는 WIN55,212 유도 CB1 내재화를 억제하지 않는다. 이는 cAMP 길항제 분석과 일치하며, P1C4-h0-IgG1이 다른 인간화 P1C4 변이체 보다 효능이 낮으며, WIN55,212 유도 수용체 내재화의 차단 효과가 부족하며, 이는 P1C4-h0-IgG1의 높은 오프율(off-rate)이 원인일 수 있다.

[0345] 다양한 인간 IgG 아강 중에서, IgG2 및 IgG4 아강의 Fc 영역은 활성화 Fc $\gamma$ Rs 또는 보체 1q(C1q)와 같은 작동인자 분자에 저조하게 결합하며, 이는 작동인자 가능 활성화의 저하를 야기한다. 이와 같이, P1C4-h2를 인간 Fc



프레임워크 IgG2 및 IgG4에 클로닝하였으며, 면역 작동인자 기능의 치료법 적용에 관하여는 바람직하지 않다(실시예 17에 기재됨). 이어서, 인간화 변이체 P1C4-h2-IgG1, P1C4-h4-IgG1, P1C4-h2-IgG2 및 P1C4-h2-IgG4를 CB1 수용체 내재화의 차단에 대해 분석하였다. 상기와 같이, CB1 N-말단을 표적으로 하는 마우스 단일클론 항체를 사용하여 표면 염색이 증가된 것과 같이, TRex-293 세포에서 CB1 발현은 테트라사이클린에 의해 유도되었다(도 19B, 패널 A, 점선). 테트라사이클린 및 CB1 효능제 WIN55,212로의 처리는 표면 염색을 감소시키며, 이는 내재화를 통한 세포 표면에서의 CB1 손실을 나타낸다(도 19B, 패널 A, 파선). CB1-특이적 길항제 리모나반트로의 전처리는 세포 표면 CB1 염색에서 효능제-유도 환원을 억제시킨다(도 19B, 패널 B, 검정 실선). 리모나반트와 유사하게, 항-CB1 항체(PA13R3-P1C4(도 19B, 패널 D, 검정 실선), P1C4-h2-IgG1(도 19B, 패널 F, 검정 실선) 및 P1C4-h4-IgG1(도 19B, 패널 G, 검정 실선))로의 전처리는 WIN55,212 유도 CB1 수용체 내재화를 억제시킨다. P1C4-h0-IgG1(도 19B, 패널 E, 검정 실선) 및 음성 대조군 항체 P2A12-IgG1(도 19B, 패널 C, 검정 실선)는 WIN55,212 유도 CB1 내재화를 억제하지 않는다.

[0347] 실시예 21. 유동세포분석을 통한 인간화 PA13R3-P1C4 항체 변이체의 결합

[0348] PA13R3-P1C4 인간화 변이체의 결합친화도를 유동세포분석으로 CB1와 안정적으로 형질주입된 TRex CHO 세포를 사용하여 확인하였다. TRex CHO 부모 세포, 및 테트라사이클린 유도성 인간 CB1과 안정적으로 형질주입된 TRex-CHO 세포, 인간 CB2 또는 마우스 CB1 발현 구성체를 수확하였다. 테스트 항체의 결합을 확인하기 위해서, 100  $\mu$ L의  $1 \times 10^6$  세포/mL의 세포를 테스트 항체와 1  $\mu$ M 및 1.3nM 사이의 농도 범위로 30분 동안 얼음에서 배양하였다. 이어서, 세포를 4°C에서 1600rpm으로 3분 동안 원심분리하였다; 상등액을 흡입하고 세포를 200  $\mu$ L FACS 완충제로 세척하였다. 상기 세척 절차를 2회 반복하였다. 최종 세척 후, 세포를 PE-접합 항-인간 Fc 이차 항체(1:200 희석)를 함유하는 FACS 완충제로 재현탁하였고, 4°C에서 30분 동안 배양하였다. 세포를 200  $\mu$ L FACS 완충제로 2회 세척하고 유동세포분석기(Guava)로 분석하였다. 결합친화도( $K_D$ )의 분석 및 측정 데이터를 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. PA13R3-P1C4 인간화 변이체의 평균 해리 상수( $K_D$ )를 2개 이상의 상이한 단백질 배치를 사용하여 4회 이상의 상이한 실험으로 평균화하여 검증하였다(도 20A-D 및 표 16).

표 16

[0349] PA13R3-P1C4 인간화 변이체의 평균 해리 상수( $K_D$ )

|                | 결합친화도 $K_D$ (nM)    | 결합친화도 $K_D$ (nM) |             |             |
|----------------|---------------------|------------------|-------------|-------------|
|                | 평균 $\pm$ SD [n]     | 평균 배치 1 [n]      | 평균 배치 2 [n] | 평균 배치 3 [n] |
| PA13R3-P1C4    | 103 $\pm$ 18 [7]    | 92 [3]           | 116 [3]     | 96 [1]      |
| P1C4-h0-IgG1   | 24 $\pm$ 6 [7] ***  | 23 [4]           | 24 [3]      | 24 [3]      |
| P1C4-h2-IgG1   | 41 $\pm$ 18 [4] **  | 41 [4]           | N/A         | N/A         |
| P1C4-h2-IgG2   | 78 $\pm$ 24 [6]     | 74 [3]           | 77 [3]      | N/A         |
| P1C4-h2-IgG4   | 57 $\pm$ 11 [7] *** | 59 [3]           | 59 [3]      | 43 [1]      |
| P1C4-h2-IgG2/4 | 82 $\pm$ 24 [6]     | 82 [3]           | 82 [3]      | N/A         |
| P1C4-h4-IgG1   | 37 $\pm$ 12 [7] *** | 37 [4]           | 37 [3]      | N/A         |
| P1C4-h4-IgG2   | 65 $\pm$ 26 [6] *   | 65 [3]           | 65 [3]      | N/A         |
| P1C4-h4-IgG4   | 49 $\pm$ 15 [7] *** | 51 [3]           | 49 [3]      | 49 [1]      |
| P1C4-h4-IgG2/4 | 75 $\pm$ 41 [6]     | 69 [3]           | 74 [3]      | N/A         |

[0350] h2-IgG2, h2-IgG2/4 및 h4-IgG2/4를 제외한 인간화 변이체는 부모 키메라 항체 PA13R3-P1C4에 비해 인간 CB1에 대하여 통계학적으로 유의하게 증가된 결합친화도를 보였다. 각 종의 평균 해리 상수를 2개 이상의 상이한 단백질 제제(단 하나의 단백질 제제를 갖는 P1C4-h2-IgG1 제외)를 사용하여 검증하였다. 각 종의 해리 상수는 다른 단백질 제제와 비슷하였다(표 16). P1C4-h2 및 P1C4-h4 변이체의 결합친화도는 유사하였다. 그러나, 통계학적으로 유의하지는 않지만, IgG1 변이체는 IgG2, IgG4 및 IgG2/4 변이체에 비해 결합친화도가 높은 경미한 동향이 관찰되었다. P1C4-h0-IgG1은 측정된 가장 낮은 겉보기 해리 상수( $K_D$  24nM)를 갖는다. 그러나, P1C4-h0-IgG1의 최대 FACS 신호(평균형광강도)는 다른 P1C4 변이체만큼 높게 도달되지는 않는다. 이는 P1C4-h0-IgG1의 높은 오프율을 나타낸다.

[0351] 또한, 관심 GPCR와 안정적으로 형질주입된 TRex CHO 세포를 사용하여 유동세포분석으로 PA13R3-P1C4 및 이의 인간화 변이체의 결합선택성 및 상호-반응성을 확인하였다. 구체적으로, CB2에 대한 CB1의 결합선택성을 검증하였

다. 또한, 마우스 CB1에 대한 교차 반응성을 측정하였다. 마우스 CB1의 발현을 검출하기 위해, 100  $\mu$ L의  $1 \times 10^6$  세포/mL의 세포와 항-CB1 래빗 다중클론성 항체(Santa Cruz)를 1  $\mu$ g/100  $\mu$ L로 얼음에서 30분 동안 배양하였다. R&D Systems의 마우스 단일클론 항-CB2 항체를 CB2의 발현을 확인하는데 사용하였다. 100  $\mu$ L의  $1 \times 10^6$  세포/mL의 세포와 항-CB2 항체를 0.5  $\mu$ g/100  $\mu$ L로 얼음에서 30분 동안 배양하였다. 배양 이후에, 세포를 4°C에서 1600rpm으로 3분 동안 원심분리하였다; 상등액을 흡입하고 세포를 200  $\mu$ L FACS 완충제로 세척하였다. 상기 절차를 2회 반복하였다. 최종 세척 후, 세포를 FITC-접합 항-래빗 이차 항체(1:200 희석)를 함유하는 FACS 완충제로 CB2 발현을 위해 재현탁하였고, 4°C에서 30분 동안 배양하였다. 이차 항체와 30분 동안 배양한 후에, 세포를 4°C에서 1600rpm으로 3분 동안 원심분리하였다; 상등액을 흡입하여 과량의 이차 항체를 제거하였다. 세포를 200  $\mu$ L FACS 완충제로 2회 세척하고 유동세포분석기(Guava)로 분석하였다. 1  $\mu$ M 내지 1.3nM 범위의 정제된 IgG 전체 농도 곡선의 결합을 검증하였다. 결합친화도( $K_D$ )의 분석 및 측정 데이터를 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[0352] 인간 CB1에 대한 인간화 PA13R3-P1C4 변이체의 결합선택성 및 상호-반응성을 인간 CB2 및 마우스 CB1에 대하여도 20E-M에 나타내었다. PA13R3-P1C4와 유사하게, 인간화 변이체는 인간 CB2에 비해 인간 CB1에 선택적으로 결합한다. 마우스 CB1에 대한 실질적인 결합은 1  $\mu$ M보다 높은 농도에서 관찰되지 않으며, 이는 세포의 도메인에서 인간과 마우스 CB1 간의 높은 아미노산 일치(97% 일치)에도 불구하고, 종 간의 상호-반응성이 부족함을 나타낸다.

[0354] **실시예 22. FACS 결합에 대한 ELC2 교환(Swapping) 효과**

[0355] 세포 표면에 발현하는 CB1에 대한 P1C4의 결합 능력에 대하여 ECL2 돌연변이의 효과를 테스트하기 위해서, 부위-특이적 변이(site-directed mutagenesis)에 의해 CB1 세포 발현 구성체를 구축하였다. 즉, 2개의 올리고(oligos), Apollo\_ECL2\_h2m\_F(CTGCAATCTGTTTGCTCAGACATTTCCCACTATTGATGAAACCTACCT)(SEQ ID NO: 826) 및 Apollo\_ECL2\_h2m\_R(GGAAAATGTCTGAGCAACAGATTGCAGTTTCTGCAGTTCAGCCAGG)(SEQ ID NO: 827)를 pcDNA4TO-인간 CB1을 템플레이트로써 사용하는 PCR 반응에서 프라이머로 사용하였다. 상기 반응은 ECL2에서 EK 및 HL 돌연변이를 초래하며, 무린 CB1 ECL2와 일치하는 인간 CB1 ECL2 서열이 제조된다. 50  $\mu$ L PCR 반응 혼합물은 10  $\mu$ L 5x PCR 완충제, 2  $\mu$ L dNTPs(각 10mM), 각각 0.25  $\mu$ L의 전방향 프라이머 및 역방향 프라이머(100  $\mu$ M 스톱), 50ng의 템플레이트 DNA, 1  $\mu$ L DMSO 및 1  $\mu$ L Phusion 중합효소(NEB)를 함유한다. PCR 사이클을 95°C에서 30초, 55°C에서 1분, 72°C에서 7분 동안 진행하였고, 16회 반복하였다. PCR 반응이 완료된 후에, 1  $\mu$ L DpnI(20U/  $\mu$ L)를 PCR 생성물에 첨가하였다. PCR 생성물을 37°C에서 1시간 동안 배양한 후, 이의 1  $\mu$ L를 Dh5  $\alpha$  E. coli로 형질전환하였다. 생성된 형질전환체를 도포하고 단일 클로니를 시퀀싱하여 돌연변이를 확인하였다. 생성된 구성체를 pcDNA4TO-인간/마우스 ECL2 교환 CB1-IRES-GFP라고 명명하였다.

[0356] ECL2에서 PA13R3-P1C4 CB1 결합에 중요한 EK 및 HL 부위를 확인하기 위해서, 인간 CB1, 마우스 CB1 또는 인간/마우스 ECL2 교환 발현 구성체와 일시적으로 형질주입된 TRex-CHO 세포를 유동세포분석으로 P1C4-h4-IgG1의 결합을 관찰하기 위해 사용하였다.

[0357] TRex-CHO 세포를 10% 소태아혈청, 1% 페니실린 및 스트렙토마이신 및 10  $\mu$ g/ml 블라스티시딘으로 보충된 Ham's F12 배양 배지에서 성장시켰다. 형질주입 전날에, 세포를 계대(passaged)하였고 6-웰 플레이트에 웰 당 2ml 배양 배지에  $0.5 \times 10^6$ 개의 세포로 접종하였다. 형질주입 당일에, 세포를 Life Technologies' 지침에 따라 리포펙타민 2000을 사용하여 pcDNA4TO-인간 CB1, pcDNA4TO-마우스 CB1-IRES-GFP, pcDNA4TO-인간/마우스 ECL2 교환 CB1-IRES-GFP 또는 pcDNA4TO-GFP 음성 대조군과 형질주입하였다. 형질주입 다음 날에, 세포를 1  $\mu$ g/ml 테트라사이클린으로 24시간 동안 처리하여 CB1 발현을 유도하였다. 실험 당일에, 배지를 흡입하였다; 세포를 DPBS로 1회 세척하고 세포 해리 완충제와 5분 동안 배양하였다. 세포를 수집하고 1600rpm에서 3분 동안 원심분리하였다. 상등액을 흡입하고 세포를 DPBS로 세척하였다. 세포수를 Bio-Rad T10 세포 계수기를 사용하여 측정하였다. 세포를 1600rpm에서 3분 동안 원심분리하였다; 상등액을 흡입하여 DPBS를 제거하고  $1 \times 10^6$  세포/mL FACS 완충제(DPBS 내에 3% FBS, 0.09% 소듐 아지드)에서 재현탁하였다. 인간 CB1, 마우스 CB1, 인간/마우스 ECL2 교환 CB1 및 대조군 세포에 대한 PA13R3-P1C4 mAb의 결합을 검증하기 위해, 100  $\mu$ L의  $1 \times 10^6$  세포/mL의 세포를 P1C4-h4-IgG1, R&D CB1 mAb 또는 P2A12와 30분 동안 얼음에서 배양하였다. 이차 PE-접합 항-인간 mAb 또는 PE-접합 항-마우스 mAb를 1:200배로 FACS 완충제에서 희석하였다. 세포를 이차 항체로만 염색시키고 음성 대조군으로써 사용하였다. 이차 항체로 배양 이후에, 세포를 200  $\mu$ L의 FACS 완충제로 2회 세척하고 유동세포분석기(Guava)로 분석하였다.

[0358] 도 21에 나타난 바와 같이, P1C4-h4-IgG1은 인간 CB1에 결합하지만, 마우스 CB1 또는 인간/마우스 ECL2 교환 CB1에는 결합하지 않는다. 인간 CB1 및 인간/마우스 ECL2 교환 CB1 간의 유일한 차이점은 ECL2 잔기에서의 EK 및 HL이다. 유동세포분석 결합 결과는 ECL2가 P1C4 결합에 중요하다는 것을 나타낸다. R&D CB1 단일클론 항체를 CB1의 발현을 보이는 양성 대조군으로써 사용하였다. P2A12 및 pcDNA4TO-GFP를 각각 염색 대조군 및 공백터 대조군으로써 사용하였다.

[0360] 실시예 23. ADCC 및 CDC 작동인자 기능 분석

[0361] 인간화 P1C4 변이체 P1C4-h2-IgG2 및 P1C4-h2-IgG4의 작동인자 기능의 부재 추정 유무를 확인하기 위해서, 항체의존 세포 매개 독성(ADCC) 및 보체의존성세포독성(CDC) 분석을 다우디 세포(Daudi cell)를 사용하여 수행하였다.

[0362] ADCC 분석을 위해, 다우디 표적 세포 농도를  $12.5 \times 10^4$  세포/mL로 ADCC 배지를 사용하여 조정하였다.  $80 \mu\text{L}$ 의 세포 현탁액( $1 \times 10^4$  개의 생세포)를 둥근-바닥 96-웰 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. ADCC 배지에서 계단희석된  $20 \mu\text{L}$ 의 항체를 각 웰에 세 차례 분배하였다. 리투시맵(Rituximab) 및 항-hel-hIgG1의 최종 농도는 다음과 같다:  $0.128 \text{ ng/mL}$ ,  $0.64 \text{ ng/mL}$ ,  $3.2 \text{ ng/mL}$ ,  $16 \text{ ng/mL}$ ,  $80 \text{ ng/mL}$ ,  $0.4 \mu\text{g/mL}$ ,  $2 \mu\text{g/mL}$ ; 항-hel-hIgG2, 항-hel-hIgG4, P1C4-h2-IgG2 및 P1C4-h2-IgG4의 최종 농도는 다음과 같다:  $3.2 \text{ ng/mL}$ ,  $16 \text{ ng/mL}$ ,  $80 \text{ ng/mL}$ ,  $0.4 \mu\text{g/mL}$ ,  $2 \mu\text{g/mL}$ ,  $10 \mu\text{g/mL}$ ,  $50 \mu\text{g/mL}$ . 플레이트를  $22-25^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 배양하였다. PBMC 농도를 ADCC 배지로 조정하여 작동인자:표적 세포의 농도가 각각 25:1 및 50:1이 되도록  $100 \mu\text{L}$ 의 PBMC 세포를 표적 세포에 첨가하였다. 플레이트를 250xg에서 4분 동안 원심분리한 후,  $37^\circ\text{C}$ 에서 배양하였다. 상등액을 수확하기 45분 전에, CytoTox 96 키트(Promega)에서  $20 \mu\text{L}$ 의 용해액을 최대 용해 대조군 웰에 첨가하였다. 배양 5시간 이후에, 플레이트를 250xg에서 4분 동안 원심분리하였다. 각 웰에서의  $50 \mu\text{L}$ 의 상등액을 무균 평면-바닥 분석 플레이트에 이동시켰다. CytoTox 96 키트(Promega)에서  $50 \mu\text{L}$ 의 기질을 각 웰에 첨가하고 30초 동안 혼합하였다. 플레이트를 실온에서 30분 동안 배양한 후, 각 웰에  $50 \mu\text{L}$ 의 정지액을 첨가하고 30초 동안 혼합하였다. 흡광도를  $490 \text{ nm}$ 에서 리딩하였다. 데이터 분석에 대하여, GraphPad Prism 5.0를 사용하여 다음과 같이 % 용해(% Lysis)를 계산하였고,  $\text{IC}_{50}$ 를 산출하였다:

$$\% \text{용해} = \frac{(\text{실험방출}) - (\text{표적} + \text{PBMC})}{(\text{최대용해}) - \text{평균(표적단독)}} * 100\%$$

[0364] 리투시맵은 50:1 E/T 비율에서  $1.19 \text{ ng/mL}$ , 25:1 E/T 비율에서  $0.92 \text{ ng/mL}$ 의  $\text{IC}_{50}$ 를 갖는 다우디 세포에서 ADCC 효과를 유도한다. 도 22A-C에 나타난 바와 같이, 다우디 세포에서 Fc 변이 항체는 50:1 및 25:1 E/T 비율에서 ADCC 효과를 갖지 않는다.

[0365] CDC 분석을 위해, 다우디 표적 세포를 수확하고 세포 농도를  $80 \times 10^4$  세포/mL로 세포 배양 배지를 사용하여 조정하였다. 평면-바닥 96-웰 백색 플레이트에  $25 \mu\text{L}$ /웰의 세포를 첨가하였다. 이어서, ADCC 배지에서 계단희석된  $12.5 \mu\text{L}$ /웰의 P1C4, 리투시맵, 항-HEL-hIgG1 및 항-HEL-hIgG2를 각 웰에 두 차례 첨가하였다. 리투시맵 및 항-hel-hIgG1의 최종 농도는 다음과 같다:  $0.128 \text{ ng/mL}$ ,  $0.64 \text{ ng/mL}$ ,  $3.2 \text{ ng/mL}$ ,  $16 \text{ ng/mL}$ ,  $80 \text{ ng/mL}$ ,  $0.4 \mu\text{g/mL}$ ,  $2 \mu\text{g/mL}$ ; 항-hel-hIgG2, 항-hel-hIgG4, P1C4-H2-IgG2 및 P1C4-H2-IgG4의 최종 농도는 다음과 같다:  $3.2 \text{ ng/mL}$ ,  $16 \text{ ng/mL}$ ,  $80 \text{ ng/mL}$ ,  $0.4 \mu\text{g/mL}$ ,  $2 \mu\text{g/mL}$ ,  $10 \mu\text{g/mL}$ ,  $50 \mu\text{g/mL}$ . 플레이트를 후드에서 15분 동안 배양하였다. ADCC 배지로 희석된 인간 보체를 10%의 최종 농도에 도달하도록  $12.5 \mu\text{L}$ /웰의 세포를 함유하는 플레이트에 첨가하였다. 최대 용해 웰에,  $5 \mu\text{L}$ 의 용해액을 첨가하였다. 모든 웰의 최종 부피가  $50 \mu\text{L}$ 가 되도록 ADCC 배지로 조정하였다. 플레이트를  $37^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 배양한 후,  $50 \mu\text{L}$ /웰의 CTG 용액을 세포에 첨가하였다. 플레이트를 마이크로플레이트 진탕기에 2분 동안 200의 속도로 진탕한 후, 실온에서 10분 동안 배양하였다. 엔비전(Envision)을 사용한 발광 신호는 적색이었다. 데이터 분석에 대하여, GraphPad Prism 5.0를 사용하여 다음과 같이 % 세포독성 및  $\text{IC}_{50}$ 를 계산하였다:

$$\% \text{세포독성} = \frac{\text{실험} - \text{평균(세포+보체)}}{\text{평균(최대용해)} - \text{평균(세포단독)}} * 100\%$$

[0367] 항체의 CDC 효과를 다우디 세포에서 테스트하였고, PBMC에 의한 다우디의 세포 용해를 세포 역가 G10 분석으로 평가하였고, 보체의 최종 농도는 10%였다. 리투시맵은  $399 \text{ ng/mL}$ 의  $\text{IC}_{50}$ 를 갖는 다우디 세포에서 CDC 효과를 유도한다. 도 22D에 나타난 바와 같이, P1C4 Fc 변이 항체는 다우디 세포에서 CDC 효과를 갖지 않는다.

[0369]

**실시예 24. P1C4 항체에 의한 변성 CB1 단백질의 인식**

[0370]

웨스턴 블랏 분석으로 PA13R3-P1C4 및 이의 인간화 가변 항체가 변성 CB1 단백질(His 태그, N/C-말단 절삭 CB1)에서 에피토프(들)을 인식하는지 여부를 확인하기 위해서 본 연구를 수행하였다. 정제된 인간 CB1 단백질(레인 당 750ng)을 베타-메카토테탄올(Double Helix)을 함유하는 SDS 환원 완충제와 혼합하였다. 변성 CB1 재조합 단백질을 12% 환원 SDS-PAGE 겔에 로딩하고 단백질을 120V에서 1시간 동안 분리한 후, (메탄올에 미리 담근) PVDF 멤브레인으로 300mA에서 70분 동안 전기-이동시켰다. 멤브레인을 5% NFDm/PBS-T로 1시간 동안 22℃에서 차단시켰고, 5% NFDm/PBS-T에서 테스트 항체(2μg/mL)로 면역-블랏팅에 의해 밤새 4℃에서 차단시켰다. 상업용 마우스 항-His 항체 및 마우스 항-CB1 항체(R&D Systems)를 양성 대조군으로써 사용하였고, 본 연구에 사용되는 재조합 CB1 단백질로부터 삭제된 C-말단 영역을 인식하는 래빗 항-CB1 항체(Cayman)를 음성 대조군으로써 사용하였다.

[0371]

밤새 배양한 후, 멤브레인을 0.5% Tween-20 PBS(PBS-T)로 22℃에서 3회 세척하였다. 5% NFDm/PBS-T에서 이차 항체 AP-접합 항-인간 IgG(1:5000) 또는 항-마우스 IgG 또는 항-래빗 IgG를 각각의 멤브레인에 첨가하고 1시간 동안 22℃에서 배양하였다. 멤브레인을 PBS-T로 각각 5분 동안 3회 세척하였다. 최종 세척 후, 신호를 NBT/BCIP 기질 용액으로 22℃에서 배양하여 전개시키고, 흐르는 물에 멤브레인을 세척하여 반응을 정지시켰다.

[0372]

웨스턴 블랏 결과는 음성 대조군 항체가 63kDa의 적합한 겔보기 분자량을 갖는 변성 CB1 단백질을 검출할 수 있다는 것을 보여준다(도 23B, 레인 9 및 10). 음성 대조군 C-말단 특이적 항체(도 23B, 레인 11), PA13R3-P1C4(도 23A, 레인 2) 또는 인간화 가변 항체(도 23A, 레인 3 내지 6)에 의해 어떠한 밴드도 검출되지 않았다. 본 실험에 사용되는 항-인간 Fc 이차 항체는 정제된 인간 IgG(도 23A, 레인 1)를 검출할 수 있다. 상기 결과는 PA13R3-P1C4 및 인간화 가변 항체가 변성 및 선형 CB1 단백질을 인식할 수 없다는 것을 나타낸다. 유동세포분석 실험과 함께, 상기 결과는 PA13R3-P1C4 및 인간화 가변 항체가 선형 에피토프가 아닌 입체 에피토프를 인식한다는 것을 입증한다.

[0374]

**실시예 25. 키메라 및 인간화 P1C4 Fab cAMP 및 FACS 결합**

[0375]

PA13R3-P1C4 Fab 결합친화도를 검증하기 위해서, 유동세포분석에 의해 테트라사이클린 유도성 인간 CB1 발현 구성체와 안정적으로 형질주입된 TRex-CHO 세포를 사용하여 농도 범위를 테스트하여 CB1 수용체에 대한 전체 결합 곡선을 생성하였다. 3 μM 내지 0.1 μM로 3-배 연속적인 희석액을 제조하였다. FITC-접합 항-인간 항체를 PA13R3-P1C4 Fab를 검출하는데 사용하였다. PA13R3-P1C4 Fab는 용량 의존적으로 TRex-CHO CB1 세포에 결합한다(도 24A 및 표 17).

[0376]

cAMP 기능 분석을 수행하여 P1C4 Fab의 길항 작용을 측정하였다. cAMP 기능 분석(Cisbio)을 백색 384-웰 저용량 플레이트(Greiner)에서 수행하였다. 8,000세포/웰의 안정적으로 발현하는 CB1 TRex CHO 세포를 플레이트에 접종한 후, P1C4 Fab를 다양한 농도로 실온에서 10분 동안 배양하였다. 5 μM의 포스콜린(Sigma Aldrich) 및 9nM의 카나비노이드 CP55940(Sigma Aldrich)를 세포 자극 혼합물에 첨가하고 30분 동안 실온에서 배양하여 CB1을 활성화하였다. 30분 배양 이후, 5 μl의 cAMP-d2(Cisbio에서 제공된 접합체 및 용해 완충제를 1:39 희석) 및 5 μl의 항-cAMP 크립테이트(Cisbio에서 제공된 접합체 및 용해 완충제를 1:9 희석)를 세포 자극물에 첨가하고 1시간 동안 배양하였다. FRET 신호를 엔비전 멀티레이블 플레이트 리더(Perkin Elmer)로 항-cAMP 크립테이트가 620nm에서 여기되고 665nm에서 방출될 때 검출하였다. 데이터 분석을 GraphPad Prism을 사용하여 수행하였다. 상기 결과들도 도 24B 및 표 17에 나타내었다. 나타낸 IC<sub>50</sub> 및 해리 상수(Kd)의 평균±SD를 2회 이상의 상이한 실험으로부터 측정하였다.

**표 17**

[0377]

**PA13R3-P1C4 Fab의 IC<sub>50</sub> 및 해리상수**

| Fab      | 세포주    | 유동세포분석에 의한 Kd | IC <sub>50</sub> cAMP 분석 |
|----------|--------|---------------|--------------------------|
| 키메라 P1C4 | 인간 CB1 | 130 ± 9nM     | 427 ± 121nM              |
| P1C4-h2  | 인간 CB1 | 14 ± 0.4nM    | 52 ± 22nM                |
| P1C4-h4  | 인간 CB1 | 16.2 ± 2.3nM  | 43 ± 5nM                 |

[0379]

**실시예 26. P1C4 인간화 변이의 생물물리학적 특성**



[0380] PA13R3-P1C4 인간화 Fc 변이체의 안정성과 용해도를 특징화하기 위해 테스트를 수행하였고, 낮은 pH 및 높은 pH 에서 안정성을 측정하고, 최대 용해도를 측정하였다. 또한, 다중의 동결/해동 사이클 이후, 인간 및 비-인간 영장류 혈청에서, 상기 분자의 안정성을 가속 조건 및 pH 이동 조건하에서 특징화하였다.

[0381] P1C4 인간화 변이체의 pH 안정성을 특징화하기 위해서, 200  $\mu$ L의 각 항체(~5mg/mL) 및 PBS 대조군을 제조하고 Pur-A-Lyzer Maxi 12000 투석 카세트(Sigma, Cat# PURX12015-1KT)에 도입하였다. 단백질을 2L의 pH 3 완충제(NaOH에 의해 pH 3로 조정한 0.1M 아세트산) 또는 pH 9 완충제(NaOH에 의해 pH 9로 조정한 0.2M 글리신)에 대해 각각 4°C에서 밤새 투석하였다. 단백질 샘플을 투석 카세트에서 사전-계량한 공 에펜도프(Eppendorf) 튜브로 회수하고 거시적인 침전을 확인하였다. 샘플 부피 질량을 측정하였다. 투석의 성공을 확인하기 위해, 3  $\mu$ L의 투석 샘플을 추출하여 pH 페이퍼로 확인하였다. 50  $\mu$ L 샘플을 SEC 분석을 위해 제거하였다. 잔여 샘플을 40 배양기에 48시간 동안 유지시켰다. 이후에, 샘플을 다시 거시적인 침전에 대해 확인하였다. 6  $\mu$ L의 48시간-배양된 샘플을 TSK G3000SWXL SEC 컬럼으로 주입하였고 단백질 농도를 SEC 피크 영역(40 배양 이후)으로 계산하였다. 단백질 회수율을 검증하기 위해서, 다음의 식을 사용하였다: 투석 전(부피x농도)/투석 후(부피x농도)x100%.

[0382] pH 3 및 pH 9 완충제로의 투석에 따른 40°C에서 48시간 배양 이후에 4개의 IgG의 침전은 관찰되지 않았다. 모든 4개의 IgG에 대하여, 회수율은 약 71-83%이었다. 낮은 회수율은 투석 카세트에 남은 샘플이 원인일 수 있다. SEC 프로파일로 인해 산출된 모노머 IgG는 모든 4개의 투석 IgG에 대해 99% 보다 초과되었다. 40°C에서 48시간 배양 이후, pH 3 완충제 내에 IgG는 더 넓은 SEC 피크를 보이며, 이는 pH 3 완충제에서 장기간 배양 이후 IgG의 더 높은 불균질(heterogeneity)을 시사한다. cAMP 및 CB1-발현 세포-결합 활성을 실시예 11 및 17에 따라 측정하였고, 각각 표 18 및 19에 요약하였다. 상기 결과는 pH 3에서의 P1C4-h2-IgG4, P1C4-h4-IgG2 및 P1C4-h4-IgG4의 cAMP 활성이 pH 9에서의 P1C4-h4-IgG2와 마찬가지로 감소된다는 것을 나타낸다.

표 18

[0383] P1C4 인간화 변이의 pH 안정성: 용해도

| 샘플                       | pH | 기존 농도(mg/mL) | 기존 부피( $\mu$ L) | 농도(mg/mL) | 회수 부피( $\mu$ L) | 회수율 % | 모노머 SEC(%) |
|--------------------------|----|--------------|-----------------|-----------|-----------------|-------|------------|
| P1C4-H2-IgG <sub>2</sub> | 3  | 4.6          | 200             | 3.79      | 189             | 77.86 | >99        |
| P1C4-H2-IgG <sub>4</sub> | 3  | 5.2          | 200             | 4.06      | 184             | 71.83 | >99        |
| P1C4-H4-IgG <sub>2</sub> | 3  | 4.6          | 200             | 3.85      | 177             | 74.07 | >99        |
| P1C4-H4-IgG <sub>4</sub> | 3  | 5.5          | 200             | 2.99      | 282             | 76.65 | >99        |
| P1C4-H2-IgG <sub>2</sub> | 9  | 4.6          | 200             | 4.23      | 176             | 80.92 | >99        |
| P1C4-H2-IgG <sub>4</sub> | 9  | 5.2          | 200             | 4.6       | 182             | 80.50 | >99        |
| P1C4-H4-IgG <sub>2</sub> | 9  | 4.6          | 200             | 4.26      | 179             | 82.88 | >99        |
| P1C4-H4-IgG <sub>4</sub> | 9  | 5.5          | 200             | 4.77      | 188             | 81.52 | >99        |

표 19

[0384] P1C4 인간화 변이의 pH 안정성: cAMP 활성

| IC <sub>50</sub> (nM) | h2-IgG2     | h2-IgG4    | h4-IgG2     | h4-IgG4     |
|-----------------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| 평균 $\pm$ SD(Evitra)   | 69 $\pm$ 16 | 58 $\pm$ 5 | 50 $\pm$ 17 | 61 $\pm$ 23 |
| 허용범위(50-150%)         | 34.5-103.5  | 29-87      | 25-75       | 30.5-91.5   |
| pH 3                  | 83          | 104        | 115         | 139         |
| pH 9                  | 87          | 85         | 97          | 64          |

[0385] P1C4 인간화 변이체의 용해도를 14000xg에서 4°C로 원심분리(Amicon Ultra-0.5mL 30K)에 의해 400  $\mu$ L IgG(~5mg/mL)에서 ~100  $\mu$ L로 농축시킴으로써 특징화하였다. 200  $\mu$ L 이상의 IgG를 원심분리 필터에 첨가하고

14000xg 및 4℃에서 ~100 μL까지 농축하였다. 이후에, 다른 200 μL IgG를 원심분리 필터에 첨가하고 14000xg 및 4℃로 ~100 μL(총 800 μL에서 100 μL까지)까지 농축하였다. 농축된 단백질을 위 아래로 파이펫팅하여 거시적인 침전을 확인하였다. 이어서, 14000xg 및 4℃로 부피가 50 μL 미만이 될 때까지 농축을 지속하였다. 원심분리 필터를 반전시키고 전-계량한 공 튜브에 고정시켰다. 원심분리 필터를 1000xg에서 5분 동안 4℃에서 스핀다운시켜 농축 샘플을 수집하였다. 튜브를 계량하여 샘플 부피를 수득하였다. 침전이 거시적인 경우에는, 튜브를 14000xg에서 10분 동안 4℃에서 스핀다운시켰다. 상등액을 새로운 1.5mL 에펜도프 튜브로 제거하고 실온에서 24시간 동안 배양하였다. 이후에, 침전을 14000xg에서 10분 동안 4℃에서 원심분리에 의해 스핀다운시키고 상등액을 새로운 1.5mL 에펜도프 튜브에 이동시켰다. SEC 특징화를 위해, 농축 샘플의 6 μL 상등액을 TSK G3000SWXL SEC 컬럼으로 주입하고 단백질 농도를 SEC 피크 영역으로 계산하였다. 단백질 회수율을 다음과 같이 계산하였다: 농축 전(부피x농도)/농축 후(부피x농도)x100 %. 4개의 Fc 변이체를 85mg/mL 보다 높은 단백질 농도로 농축하였다. 회수율은 99% 보다 초과하였다. 실온에서 24시간 배양 전 및 후에, 93.9mg/mL에서 P1C4-h2-IgG4의 경미한 거시적인 침전을 관찰하였다. 실온에서 24시간 배양 후에, 85mg/mL 보다 높은 농도에서 다른 3개의 IgG에 대한 거시적인 침전은 관찰되지 않았다. SEC 프로파일로 산출된 모노머 IgG는 출발 레벨 ~99%에 비해 모든 4개의 농축된 IgG에 대해 96% 보다 초과된다. 데이터를 표 20에 요약하였다.

표 20

[0386] P1C4 인간화 변이의 용해도

| 샘플                       | 기존 농도(mg/mL) | 기존 부피(μL) | 농도(mg/mL) | 농도 부피(μL) | 회수율 % | 모노머 SEC(%) |
|--------------------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-------|------------|
| P1C4-H2-IgG <sub>2</sub> | 4.6          | 800       | 85.6      | 43.6      | >99   | 96.84      |
| P1C4-H2-IgG <sub>4</sub> | 5.2          | 800       | 93.9      | 44.5      | >99   | 97.39      |
| P1C4-H4-IgG <sub>2</sub> | 4.6          | 800       | 87.84     | 42.2      | >99   | 97.05      |
| P1C4-H4-IgG <sub>4</sub> | 5.5          | 800       | 116.51    | 38.7      | >99   | 96.38      |

[0387] 또한, P1C4 인간화 변이체의 가속 안정성을 평가하였다. 1.5mL 에펜도프 튜브에, 100 μL 단백질 샘플(~5mg/ml)을 배치하였다. 튜브를 파라필름으로 밀봉하였다. 2개의 튜브를 하나는 4℃에서 보관하고 다른 하나는 40℃에서 33일 동안 보관하도록 설정하였다. SEC 분석하기 위해 20 μL의 분취량을 제거하여 거시적인 침전을 확인하였다. SEC 분석을 위해서, 6 μL 샘플을 TSK G3000SWXL SEC 컬럼으로 주입하고 단백질 농도를 SEC 피크 영역으로 측정하였다. 단백질 회수율을 다음과 같이 계산하였다: 배양 전(부피x농도)/배양 후(부피x농도)x100 %. 4℃ 및 40℃에서 33일 배양 이후에 침전은 관찰되지 않았다. SEC 프로파일로 인해 산출된 모노머 IgG는 4℃ 및 40℃ 모두에서 모든 4개의 IgG에 대해 98% 보다 초과되었다. SEC 프로파일로 인해 산출된 회수율은 4℃ 및 40℃ 모두에서 모든 4개의 IgG에 대해 96% 보다 초과되었다(표 21). 참조 범위 밖의 IC<sub>50</sub>를 보이는 P1C4-h4-IgG2는 이의 효능이 경미하게 감소된 것을 나타내며, 이를 제외한 P1C4 Fc 가변의 효능에 대한 변화는 4℃ 및 40℃에서 33일 이후에 관찰되지 않는다(표 22).

표 21

[0388] 가속 안정성: 용해도

| 샘플                       | 온도(℃) | 배양일 | 기존 농도(mg/mL) | 농도(mg/mL) | 회수율 % | 모노머 SEC(%) |
|--------------------------|-------|-----|--------------|-----------|-------|------------|
| P1C4-H2-IgG <sub>2</sub> | 4     | 33  | 4.6          | 4.66      | >99   | >99        |
| P1C4-H2-IgG <sub>4</sub> | 4     | 33  | 5.2          | 5.23      | >99   | >99        |
| P1C4-H4-IgG <sub>2</sub> | 4     | 33  | 4.6          | 4.71      | >99   | >99        |
| P1C4-H4-IgG <sub>4</sub> | 4     | 33  | 5.5          | 5.47      | >99   | >99        |
| P1C4-H2-IgG <sub>2</sub> | 40    | 33  | 4.6          | 4.66      | >99   | >99        |

|              |    |    |     |      |       |     |
|--------------|----|----|-----|------|-------|-----|
| P1C4-H2-IgG4 | 40 | 33 | 5.2 | 5.28 | >99   | 98  |
| P1C4-H4-IgG2 | 40 | 33 | 4.6 | 4.46 | 96.96 | >99 |
| P1C4-H4-IgG4 | 40 | 33 | 5.5 | 5.28 | 96.00 | >99 |

## 표 22

## 가속 안정성: 효능

| IC <sub>50</sub> (nM) | h2-IgG2    | h2-IgG4 | h4-IgG2 | h4-IgG4   |
|-----------------------|------------|---------|---------|-----------|
| 평균±SD(Evitra)         | 69±16      | 58±5    | 50±17   | 61±23     |
| 허용범위(50-150%)         | 34.5-103.5 | 29-87   | 25-75   | 30.5-91.5 |
| 4℃에서 33일 동안           | 75         | 55      | 69      | 62        |
| 40℃에서 33일 동안          | 65         | 68      | 88      | 71        |

또한, P1C4 인간화 변이체의 혈청 안정성을 특징화하였다. 인간 혈청을 Sigma로부터 제공받았다. 비-인간 영장류 혈청을 Crown Bioscience에서 수집하였다. 에펜도프 튜브에, 950  $\mu$ L 혈청을 50  $\mu$ L IgG와 최종 농도 250  $\mu$ g/mL (~1.6  $\mu$ M)로 혼합하고 37℃에서 배양하였다. 200  $\mu$ L의 샘플을 0, 24, 48 및 72시간 시점에서 CB1-발현 세포를 사용하는 유동세포분석 결합 분석을 위해 선정하였다. 테스트된 IgG에 대한 출발 농도는 500nM이고, 샘플을 유동세포분석을 위해 3배 계단희석하여 결합 K<sub>D</sub>를 검증하였다. 표 23 및 24에 기재된 상기 결과는 인간 또는 NHP 혈청과 37℃에서 24시간 배양한 이후, 친화도의 변화를 보이지 않았다. 인간 및 NHP 혈청으로 48시간 배양한 이후 CB1-발현 세포-결합친화도의 감소를 나타내는 P1C4-h2-IgG2를 제외한 샘플에 대해서는 K<sub>D</sub>에서 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 또한, P1C4-h4-IgG2는 48시간 이후 감소된 CB1-발현 세포 결합친화도를 나타낸다.

## 표 23

## P1C4 인간화 변이체의 인간 혈청 안정성, 24시간

| 인간 혈청에서 K <sub>D</sub> (nM) | h2-IgG2   | h2-IgG4 | h4-IgG2   | h4-IgG4 |
|-----------------------------|-----------|---------|-----------|---------|
| 평균±SD(Evitra)               | 69±16     | 58±5    | 50±17     | 61±23   |
| 허용범위(50-150%)               | 14.5-43.5 | 17-51   | 15.5-46.5 | 15-45   |
| 0시간                         | 21        | 16      | 23        | 16      |
| 24시간                        | 21        | 11      | 17        | 12      |
| 48시간                        | 56        | 19      | 31        | 12      |
| 72시간                        | 38        | 20      | 11        | 15      |

## 표 24

## P1C4 인간화 변이체의 NHP 혈청 안정성

| NHP 혈청에서 K <sub>D</sub> (nM) | h2-IgG2   | h2-IgG4 | h4-IgG2   | h4-IgG4 |
|------------------------------|-----------|---------|-----------|---------|
| 평균±SD(Evitra)                | 69±16     | 58±5    | 50±17     | 61±23   |
| 허용범위(50-150%)                | 14.5-43.5 | 17-51   | 15.5-46.5 | 15-45   |
| 0시간                          | 21        | 19      | 20        | 20      |
| 24시간                         | 15        | 12      | 16        | 13      |
| 48시간                         | 57        | 37      | 48        | 28      |
| 72시간                         | 41        | 29      | 33        | 26      |

P1C4 인간화 변이체의 동결/해동 안정성을 다음과 같이 특징화하였다. 각 인간화 P1C4 Fc 변이체의 동결 스톱으로부터 100  $\mu$ L 분취량을 에서 해동시킨 후, 액체 질소로 빠르게 냉동시켰다. 동결 샘플을 -80℃에서 20분 이상 동안 유지시키고, 이후에 22℃ 수조에서 다시 해동시켰다. 샘플에 이러한 동결/해동 사이클을 10회 수행하였다. 침전을 확인하기 위해 육안 검사를 사용하였다. 상기 샘플로부터 SEC 분석을 위해 동결/해동 사이클 1, 5 및 10

에서 20  $\mu$ L 분취량을 제거하였다. SEC 특징화를 위해, 6  $\mu$ L의 배양 샘플을 TSK G3000SWXL SEC 컬럼으로 주입시켰다. 단백질 농도를 SEC 피크 영역으로 측정하였다. 단백질 회수율을 다음의 식으로 계산하였다: F/T 전(농도)/F/T 후(농도) $\times$ 100 %. 상기 결과는 10 동결/해동 사이클 이후에, 모노머 IgG가 테스트된 모든 4개의 IgG에 대해 97% 보다 높은 것으로 나타났다. 단백질 회수율은 모든 IgG에 대해 96% 보다 초과되었다. P1C4-H2-Ig4는 첫번째 동결 해동 사이클 이후에 경미한 탁도를 보였으나, 유의한 침전 또는 단백질 농도의 감소는 관찰되지 않았다. 상기 결과를 표 25-28에 요약하였다. 또한, 5회의 동결/해동 사이클 이후에 회수된 단백질 샘플을 cAMP 길항제 분석으로 테스트하였고, 산출된 IC<sub>50</sub> 결과는 정상 범위 내에 포함되는 값으로 효능면에서 유의한 변화를 보이지 않는 것으로 나타났다(표 29).

표 25

[0394]

P1C4-H2-IgG2의 동결/해동 안정성

| 샘플                       | F/T 사이클 | 기존 농도(mg/mL) | 농도(mg/mL) | 회수율 % | 모노머 SEC(%) |
|--------------------------|---------|--------------|-----------|-------|------------|
| P1C4-H2-IgG <sub>2</sub> | 0       | 4.6          | 4.60      | >99   | >99        |
| P1C4-H2-IgG <sub>2</sub> | 1       | 4.6          | 4.66      | >99   | >99        |
| P1C4-H2-IgG <sub>2</sub> | 5       | 4.6          | 4.57      | >99   | >99        |
| P1C4-H2-IgG <sub>2</sub> | 10      | 4.6          | 4.58      | >99   | >99        |

표 26

[0395]

P1C4-H2-IgG4의 동결/해동 안정성

| 샘플                       | F/T 사이클 | 기존 농도(mg/mL) | 농도(mg/mL) | 회수율 % | 모노머 SEC(%) |
|--------------------------|---------|--------------|-----------|-------|------------|
| P1C4-H2-IgG <sub>4</sub> | 0       | 5.2          | 5.20      | >99   | >99        |
| P1C4-H2-IgG <sub>4</sub> | 1       | 5.2          | 5.21      | >99   | >99        |
| P1C4-H2-IgG <sub>4</sub> | 5       | 5.2          | 5.18      | >99   | 98.49      |
| P1C4-H2-IgG <sub>4</sub> | 10      | 5.2          | 5.01      | 96.41 | 97.88      |

표 27

[0396]

P1C4-H4-IgG2의 동결/해동 안정성

| 샘플                       | F/T 사이클 | 기존 농도(mg/mL) | 농도(mg/mL) | 회수율 % | 모노머 SEC(%) |
|--------------------------|---------|--------------|-----------|-------|------------|
| P1C4-H4-IgG <sub>2</sub> | 0       | 4.6          | 4.60      | >99   | >99        |
| P1C4-H4-IgG <sub>2</sub> | 1       | 4.6          | 4.60      | >99   | >99        |
| P1C4-H4-IgG <sub>2</sub> | 5       | 4.6          | 4.58      | >99   | >99        |
| P1C4-H4-IgG <sub>2</sub> | 10      | 4.6          | 4.52      | 98.35 | >99        |

표 28



[0397]

P1C4-H4-IgG4의 동결/해동 안정성

| 샘플           | F/T 사이클 | 기존 농도(mg/mL) | 농도(mg/mL) | 회수율 % | 모노머 SEC(%) |
|--------------|---------|--------------|-----------|-------|------------|
| P1C4-H4-IgG4 | 0       | 5.5          | 5.50      | >99   | >99        |
| P1C4-H4-IgG4 | 1       | 5.5          | 5.46      | >99   | >99        |
| P1C4-H4-IgG4 | 5       | 5.5          | 5.53      | >99   | 98.60      |
| P1C4-H4-IgG4 | 10      | 5.5          | 5.37      | 97.64 | 98.05      |

표 29

[0398]

인간화 변이체의 동결/해동 안정성: 5일 후 cAMP 활성

| IC50(nM)      | h2-IgG2    | h2-IgG4 | h4-IgG2 | h4-IgG4   |
|---------------|------------|---------|---------|-----------|
| 평균±SD(Evitra) | 69±16      | 58±5    | 50±17   | 61±23     |
| 허용범위(50-150%) | 34.5-103.5 | 29-87   | 25-75   | 30.5-91.5 |
| 5 F/T 사이클     | 38         | 28      | 43      | 32        |

[0399]

4개의 P1C4 Fc 변이체의 안정성을 pH 이동하에서 측정하기 위해서, 0.2mL MabSelect 수지를 10mL 컬럼에 채우고 10mL DPBS pH 7.4로 평형화하였다. 150  $\mu$ L IgG 샘플(~5mg/mL)을 컬럼에 로딩하였다. 컬럼을 1.6mL DPBS로 세척하였다. 이어서, IgG를 1.6mL 소듐 시트레이트(pH ~3.5)로 용출하였다. 단백질의 농도를 측정하였다. 이어서, 기능 분석을 위해 단백질을 ~3mg/mL로 농축하였다. 거식적인 침전이 관찰되지 않았다. 상기 샘플을 14000xg에서 10분 동안 4℃로 스피ندا운시켰다. 상등액을 새로운 에펜도프 튜브로 이동시키고, 단백질 농도를 측정하였다. 또한, 상기 샘플을 SEC를 통해 응집에 대해 확인하였고, cAMP 길항제 분석을 통해 기능적 테스트하였다. SEC 프로파일은 모노머 IgG 퍼센트가 pH가 pH 3.5로 이동된 이후에 95% 보다 초과된 것을 보였다. cAMP 길항제 결과를 표 30에 기재하였고, P1C4-h2-IgG4, P1C4-h4-IgG2 및 P1C4-h4-IgG4가 pH 3.5에서 안정하며, 측정된 IC<sub>50</sub>가 허용가능한 범위 내에 포함되는 것으로 나타났다. P1C4-h2-IgG2는 pH 3.5에서 다르게 작동하며, 허용가능한 범위에 비해 낮은 IC<sub>50</sub> 값을 갖는다. 상기 결과는 pH 안정성 테스트와 유사하다.

표 30

[0400]

pH 이동하에서 PIC4 인간화 변이체의 안정성

| IC50(nM)      | P1C4-h2-IgG2 | P1C4-h2-IgG4 | P1C4-h4-IgG2 | P1C4-h4-IgG4 |
|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 평균±SD(Evitra) | 69±16        | 58±5         | 50±17        | 61±23        |
| 허용범위          | 34.5-103.5   | 29-87        | 25-75        | 30.5-91.5    |
| pH3.5         | 34           | 59           | 55           | 43.4         |

[0402]

#### 실시예 27. PA13R3-P1C4의 CDR 돌연변이

[0403]

각 CDR에서 각각의 아미노산 위치의 역할을 조사하기 위해서, 부위-특이적 포화 돌연변이를 키메라 P1C4 Fab의 모든 CDR 위치에서 수행하였다. NNS 또는 특정 코돈을 포함하는 돌연변이 프라이머를 합성하고, Tris-EDTA 완충제에 용해시키고, 10  $\mu$ M 작업 스톱으로 희석시켰다. 25  $\mu$ L PCR 반응을 고성능 DNA 중합효소를 사용하여 96-웰 플레이트에 수립하였다. 생성된 PCR 생성물을 0.8  $\mu$ L DpnI(20U/ $\mu$ L)으로 각 웰에 37℃에서 5시간 동안 처리하였다. DpnI-처리 PCR 생성물(2  $\mu$ L)을 30  $\mu$ L E. coli Dh5 $\alpha$  적격세포로 형질전환하였다. DNA를 형질전환체로부터 미니프렙(miniprep)으로 분리하였고 목적하는 돌연변이를 확인하기 위해서 시퀀싱하였다. 목적하는 클론의 플라스미드 DNA를 사용하여 E. coli BL21(CodonPlus) 적격세포로 형질전환하였다. 단일 클로니를 Fab 단백질 발현에 사용하였다.

[0404]

Fab 발현을 위해서, 클로니를 100  $\mu$ L SB 배지를 함유하는 96-웰 플레이트에 포착하고 밤새 배양하였다. 다음날, 각 웰의 10  $\mu$ L를 사용하여, 500  $\mu$ L ZYM 배지와 50  $\mu$ g/mL 카나마이신을 딥 웰(deep well) 96 웰 플레이트에

접종하였다. 플레이트를 통기성이 있는 플레이트 밀봉기(breathable plate sealer)로 밀봉하고 36시간 동안 25℃에서 450rpm로 진탕기에서 진탕하였다.

[0405] ELISA를 위한 샘플을 제조하기 위해서, 딥 웰 96-웰 플레이트를 3000rpm로 베크만 테이블-탑(Beckman table-top)에서 20분 동안(~2050rcf) 4℃에서 원심분리하였다. 100 µL 상등액을 발현 플레이트에서 200 µL PBS, pH 7.4를 함유하는 희석 플레이트로 이동시키고 충분히 혼합하였다.

[0406] Fab 발현을 ELISA로 측정하였다. 96-웰 하프-웰 ELISA 플레이트(Corning, 3690)를 직접적으로 2 µg/ml 항-his 항체(Sigma H1029 2mg/ml)로 50 µL/웰로 밤새 4℃에서 코팅하였다. 이어서, 플레이트를 150 µL PBST로 6회 세척하였다. 이어서, 각 웰을 175 µL/웰의 3% 우유/PBS, pH 7.4로 1시간 동안 22℃에서 차단시켰다. 이어서, 플레이트를 PBST로 6회 세척한 후, PBS, pH 7.4에서 3회 희석된 25 µL/웰 Fab 함유-배양 배지를 각 웰이 첨가하고, 1시간 동안 22℃에서 배양하였다. 플레이트를 다시 PBST로 6회 세척한 후, 50 µL/웰의 HRP 표지 항-인간 Fab 항체(0293 Sigma)를 3% 우유로 1:10000으로 희석하여 첨가하고, 22℃에서 1시간 동안 배양하였다. ELISA를 전개하기 위해서, 플레이트를 PBST로 6회 세척하고 50 µL/well의 TMB 기질을 첨가하였다. 50 µL/웰 1N HCl를 첨가하여 반응을 정지시키고 OD<sub>450</sub>을 BioTek 리더기로 리딩하였다.

[0407] iCAPS-결합 측정 ELISA를 위하여, 96-웰 하프-웰 ELISA 플레이트를 2 µg/ml, 25 µL/웰의 스트렙타비딘으로 PBS, pH 7.4에서 밤새 4℃에서 코팅하였다. 이어서, 플레이트를 중간마다 회전시키면서 150 µL PBST로 6회 세척하였다. 이어서, 25 µL/웰의 5 µg/ml CB1 iCAPS를 플레이트에 첨가하여 1시간 동안 배양하였다. PBST로 6회 세척한 후, 각 웰을 175 µL/웰의 3% 우유/PBS pH 7.4로 1시간 동안 22℃에서 차단시켰다. 이어서, 플레이트를 PBST로 6회 세척한 후, PBS pH 7.4로 3회 희석된 25 µL/웰 Fab 함유-배양 배지를 각 웰에 첨가하고, 1시간 동안 22℃에서 배양하였다. 플레이트를 다시 PBST로 6회 세척한 후, 50 µL/웰의 HRP 표지 항-인간 Fab 항체(0293 Sigma)를 3% 우유로 1:10000으로 희석하여 첨가하고, 22℃에서 1시간 동안 배양하였다. 플레이트를 전개하기 위해서, 플레이트를 PBST로 6회 세척하고, 50 µL/웰의 TMB 기질을 첨가하였다. 50 µL/웰 1N HCl를 첨가하여 반응을 정지시키고, OD<sub>450</sub>를 BioTek 리더기로 리딩하였다.

[0408] 각 클론을 세 차례 분석하였다. Fab 발현에 의해 정규화된 iCAPS에 대한 상대적인 결합을 산출하기 위해서, iCAPS 결합에 대한 ELISA 신호를 Fab 발현 ELISA 데이터로 분할하고, 부모 클론 데이터와 비교하였다. 허용가능한 변화를 부모 클론에 비해 50% 이상의 특이적 iCAPS 결합 활성을 유지하는 클론으로써 정의하였다. 상기 허용가능한 변화를 표 31 및 표 32에 요약하였다. 표시된 돌연변이의 CDR 서열을 표 34에 나타내었다.

### 표 31

[0409] 허용가능한 돌연변이 PA13R3-P1C4 중쇄 CDR

| CDR   | 위치  | 허용 변경                             |
|-------|-----|-----------------------------------|
| HCDR1 | Y1  | H, W                              |
|       | Y2  | F, I, K, N                        |
|       | W3  | A, F                              |
|       | M4  | A, E, F, L, N, Q, T, V            |
|       | N5  | I, K, L, S, W                     |
| HCDR2 | Q1  | D, E                              |
|       | I2  | A,D,E,F,G,H,K,L,N,Q,R,S,T,W,Y     |
|       | Y3  | F                                 |
|       | P4  | A,F,H,K                           |
|       | G5  | A,C,D,E,F,H,I,K,L,M,Q,R,S,T,V,W,Y |
|       | D6  | I,L,M,N,P,Q,V,W,Y                 |
|       | G7  | A,D,E,F,H,I,K,L,M,N,P,Q,R,S,T,V,Y |
|       | E8  | A,D,M,Q,V,Y                       |
|       | T9  | A,D,E,F,G,H,I,K,Q,R,S,T,W,Y       |
|       | K10 | D,E,H,I,L,M,N,P,Q,R,S,T,V,W,Y     |
| HCDR3 | Y11 | C,D,E,F,G,H,I,L,N,P,Q,R,T,W       |
|       | S1  | N,T,Y                             |
|       | Y5  | A,C,F,H,N,S                       |

|  |    |                           |
|--|----|---------------------------|
|  | L6 | D,E,F,G,H,I,K,M,N,Q,S,W,Y |
|  | P7 | A,E,F,G,H,KL,Q,R,S,V,W,Y  |
|  | Y8 | A,D,E,F,G,H,I,K,L,M,R,S,V |

표 32

허용가능한 돌연변이 PA13R3-P1C4 경쇄 CDR

| CDR   | 위치 | 허용 변경                         |
|-------|----|-------------------------------|
| LCDR1 | S1 | A,D,F,L,M,R,T,V,W,Y           |
|       | S2 | A,D,E,F,G,H,K,M,N,P,Q,V,W     |
|       | Y3 | F                             |
|       | L4 | F,H,I,K,N,P,Q,R,S,T,W,Y       |
| LCDR2 | S1 | A,H,N,R                       |
|       | T2 | A,D,F,G,H,L,M,S,V,W,Y         |
|       | S3 | D,F,H,I,K,LN,Q,Y              |
|       | N4 | D,E,F,G,H,I,K,Q,R,S,V         |
|       | L5 | D,E,F,G,H,I,K,M,N,P,Q,V,W,Y   |
|       | A6 | D,F,G,I,K,Q,R,S,V,W           |
|       | S7 | A,D,F,G,H,K,L,R,T,V,W         |
|       | G8 | A,F,I,N,P,R,S,T,V,Y           |
| LCDR3 | H1 | A,C,D,E,F,I,K,L,N,R,S,T,V,W,Y |
|       | Q2 | A,C,E,G,N,S,T,V               |
|       | Y3 | A,F,G,H,Q,W                   |
|       | H4 | A,E,G,K,L,N,Q,S,T,V,W         |
|       | R5 | A,C,D,E,F,I,L,M,N,Q,V,W,Y     |
|       | S6 | A,C,E,F,G,I,M,P,R,T,V,W,Y     |
|       | P7 | K,W,Y                         |
|       | P8 | D,H                           |
|       | T9 | D,F,G,I,L,M,N,Q,R,S,V,Y       |

[0412] 실시예 28. HRP에 접합하는 P1C4-h2-IgG4 항체에 의한 간 조직 샘플에서 CB1의 면역-염색.

[0413] P1C4-h2-IgG4 항체를 광-연결(Lightning-Link) HRP 접합 키트 형태(Innova Bioscience, 701-0010)로 제조사의 지침에 따라 표지하였다. 파라필름 처리된 인간 간 샘플의 슬라이드를 Clearene 용매(Leica Biosystems)로 5분 동안 처리한 후, 에탄올을 최종 50%의 농도로 감소시켰다. 이어서, 슬라이드를 메탄올/과산화수소에 15분 동안 배치하고 PBS로 간단히 세척하였다. 이어서, 슬라이드를 항원을 회수하기 위해 가열하면서 시트릭 식염수(Vector, H-3300)로 처리한 후, 37℃ 수조에서 20분 동안 미리 예열시킨 PBS(350ml) 및 트립신(2.45ml)에 배치하였다. PBS로 세척한 후, 슬라이드를 카세인(casein)(Vector, SP-5020)으로 1시간 동안 실온에서 차단시켰다. 1:100 희석된 HRP 접합 P1C4-h2-IgG4 또는 동종형을 차단시킨 이후, 대조군 항체를 첨가하고 밤새 4℃에서 배양하였다. 이어서, 슬라이드를 PBS로 세척하고, 3 방울의 ABC 삼차 벡터(Vector ABC Tertiary)(Vector, PK-7100)로 22℃에서 45분 동안 처리하였다. PBS를 사용하여 슬라이드를 3회 세척하였고, DAB 믹스(Vector, SK-4100)를 슬라이드에 5-10분 동안 첨가하고, 이후에 PBS로 간단히 다시 세척하였다. 이후에, 슬라이드를 마이어 헤마토실린(Meyers Haematoxylin)(TCS Biosciences, HS315)으로 1분 동안 대조염색하고 물에 에탄올 농도(50% 내지 100%)를 증가시키면서, 2 라운드의 Clearene 용매로 처리한 후, 퍼텍스(Pertex)(Leica Biosystems)에 고정시켰다.

[0414] 상기 결과는 양성 초기 NASH(도 25, 왼쪽 패널), NASH 섬유증(도 25, 중간 패널) 및 말기 섬유증(도 25, 오른쪽 패널) 샘플에서 대식세포, 간세포 및 간 근섬유아세포 내의 양성 CB1-특이적 염색을 나타낸다. 동종형 조절 무관 항체(도 26) 또는 정상 조직 샘플(도 27)에서 염색은 관찰되지 않았다.

[0416] 실시예 29. 일차 인간 간성상세포에서 섬유증의 유전자 마커에 대한 항-CB1 항체의 효과 측정

[0417] 일차 간성상세포(HSC)를 3명의 건강한 기증자로부터 제공받은 간 조직으로부터 분리하였다. DMEM+10% FBS에서 3 세대 이후에, 세포를 플라스틱에서 활성화시키고, 배지에 0.5% 혈청과 밤새 배치하였다. 이어서, 세포를 6 또는 24시간 동안 리모나반트(CB1 길항제), P1C4-h2-IgG4 및 비-기능적 대조군 항체로 다양한 농도에서 처리하였다.  $\alpha$ -SMA, 프로-콜라겐 A1(I), TIMP1 및 TGF $\beta$ 를 포함하는 전섬유형성(pro-fibrotic) 유전자 지문의 역제를 RT-PCR로 측정하고, 데이터를 플롯(plot)하였다.

[0418] 상기 결과는 HSC가 P1C4-h2 항체로 처리되는 경우에는 프로-콜라겐 A1(I) 발현이 유의하게 감소하지만, 비-기능적 대조군 및 PBS로 처리되는 경우에는 그렇지 않은 것으로 나타났다(도 28). 또한, PBS 및 비-기능적 항체 대조군에 비해 TGF $\beta$ (도 29) 및 TIMP1(도 30) 발현이 유의하게 감소한 것으로 나타났다. 또한,  $\alpha$ -SMA 발현의 감소는 PBS 또는 비-기능적 바인더 처리된 세포에 비해 P1C4-IgG1 또는 IgG4로 처리된 세포에서 유의하게 감소되었다(도 31).

[0420] **실시예 30: 시노몰구스 원숭이(cynomolgus monkey) 뇌 척수액(CSF)에서 항-CB1 항체의 정량화**

[0421] 시노몰구스 원숭이(수컷 2마리 및 암컷 2마리/군)를 표 33의 치료 계획에 따라 P1C4-h2-IgG4로 처리하고 CSF를 표시된 시점에서 수집하였다. 96 웰 플레이트를 1 $\mu$ g/ml의 항-ID 항체로 코팅한 후, CSF의 첨가하고 HRP-접합 항-IgG 항체(Abcam) 및 발색시약으로 검출하여 P1C4-h2-IgG4를 ELISA로 정량화하였다.

[0422] 표 33에 나타난 바와 같이, 항체는 매우 낮은 레벨에서만 검출된다. 최대 투여량 군에서, 0.1% 미만의 주입된 용량이 CSF에서 검출가능하며, 이는 CNS의 항체 노출이 매우 낮다는 것을 나타낸다.

**표 33**

[0423] **시노몰구스 원숭이 CSF에서 항-CB1 항체의 정량화**

| 군           | 시점                                                                          | 농도(ng/ml) |      |     |     |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|------|-----|-----|
| 0.3mg/kg IV | 투여전                                                                         | BLQ       | BLQ  | BLQ | BLQ |
|             | 2h 1 <sup>st</sup> 투여후(d 1)                                                 | BLQ       | BLQ  | BLQ | BLQ |
|             | 2h 2 <sup>nd</sup> 투여후(d 8)                                                 | BLQ       | BLQ  | 35  | BLQ |
|             | 2h 3 <sup>rd</sup> 투여후(d 15)                                                | BLQ       | BLQ  | BLQ | BLQ |
| 3mg/kg SC   | 투여전                                                                         | BLQ       | BLQ  | BLQ | BLQ |
|             | 2h 1 <sup>st</sup> (d 1), 2 <sup>nd</sup> (d 8) 및 3 <sup>rd</sup> 투여후(d 15) | BLQ       | BLQ  | BLQ | BLQ |
| 3mg/kg IV   | 투여전                                                                         | BLQ       | BLQ  | BLQ | BLQ |
|             | 2h 1 <sup>st</sup> 투여후(d 1)                                                 | BLQ       | BLQ  | 37  | BLQ |
|             | 2h 2 <sup>nd</sup> 투여후(d 8)                                                 | 15        | BLQ  | BLQ | BLQ |
|             | 2h 3 <sup>rd</sup> 투여후(d 15)                                                | 21        | BLQ  | BLQ | BLQ |
| 40mg/kg IV  | 투여전                                                                         | BLQ       | BLQ  | NA  | NA  |
|             | 9h 투여후                                                                      | 86        | 136* | NA  | NA  |

[0424] BLQ=정량 한계 미만

[0426] **실시예 31. 시노몰구스 원숭이에서 대사 및 심혈관 요인에 대한 항-CB1 항체의 효과 측정**

[0427] RIO 프로그램은 여러 요인을 이용한 리모나반트 처리에 대한 심혈관 대사 효과를 입증하였다. 예를 들어, Pi-Sunyeret al., 2006, J Am Coll Cardio, 147:362A가 참조된다. 또한 이와 같이, 본원에 기재된 항-CB1 항체의 효과를 유사한 심혈관 대사 요인에 대한 효과에 대해 평가하였다.

[0428] 비만 시노몰구스 및 레서스(rhesus) 원숭이에 항-CB1 항체 P1C4-h2-IgG4를 3mg/kg 또는 0.3mg/kg로 매주 피하 투여(s.c) 처리하였다. 음성 대조군에 대하여, 영양류의 집합에(1) 약학 담체 단독; 또는(2) CB1에 결합하지 않는 공지된 대조군 항체 중 하나를 주입하였다. 영양류 식품 섭취, 체중, 인슐린 민감성, 중성지방 레벨 및 다른 심혈관 위험 요인에 대한 효과를 관찰하였다.

[0429] 항-CB1 항체 P1C4-h2-IgG4를 3mg/kg 또는 0.3mg/kg로 처리한 영양류는 감소된 중성지방 레벨 및 다른 심혈관 위험 요인을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 또한, 항-CB1 항체 P1C4-h2-IgG4를 3mg/kg 또는 0.3 mg/kg로 처리한 영양류는 향상된 인슐린 민감성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 대조군 항체 또는 담체-단독 중 하나를 주입한 영양

류는 상기 요인의 어떠한 개선도 관찰되지 않았다.

[0430]

상기 예시적인 실시예에 기재된 본 발명의 많은 변형 및 변화는 당업자에게 일어날 수 있을 것으로 예상된다. 따라서, 첨부된 청구범위에 나타나는 이러한 제한은 본 발명에 배치되어야 한다. 본원에 인용된 모든 참고문헌은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

표 34

[0431]

PA13R3-P1C4 CDR 내에 허용가능한 돌연변이의 서열

| 공급원 서열정보   |                    | 돌연변이 | SEQ ID NO |
|------------|--------------------|------|-----------|
| 중쇄 CDR1 서열 | <u>YYWMN</u>       |      | 352       |
|            | <u>HYWMN</u>       | Y1→H | 443       |
|            | <u>IYWMN</u>       | Y1→I | 444       |
|            | <u>WYWMN</u>       | Y1→W | 445       |
|            | <u>YFWMN</u>       | Y2→F | 446       |
|            | <u>YKWMN</u>       | Y2→K | 447       |
|            | <u>YNWMN</u>       | Y2→N | 448       |
|            | <u>YYAMN</u>       | W3→A | 449       |
|            | <u>YYFMN</u>       | W3→F | 450       |
|            | <u>YYWAN</u>       | M4→A | 451       |
|            | <u>YYWEN</u>       | M4→E | 452       |
|            | <u>YYWFN</u>       | M4→F | 453       |
|            | <u>YYWLN</u>       | M4→L | 454       |
|            | <u>YYWNN</u>       | M4→N | 455       |
|            | <u>YYWQN</u>       | M4→Q | 456       |
|            | <u>YYWTN</u>       | M4→T | 457       |
|            | <u>YYWVN</u>       | M4→V | 458       |
|            | <u>YYWMI</u>       | N5→I | 459       |
|            | <u>YYWMK</u>       | N5→K | 460       |
|            | <u>YYWML</u>       | N5→L | 461       |
|            | <u>YYWMS</u>       | N5→S | 462       |
|            | <u>YYWMW</u>       | N5→W | 463       |
| 중쇄 CDR2 서열 | <u>QIYPGDGETKY</u> |      | 353       |
|            | <u>DIYPGDGETKY</u> | Q1→D | 464       |
|            | <u>EIYPGDGETKY</u> | Q1→E | 465       |
|            | <u>QAYPGDGETKY</u> | I2→A | 466       |
|            | <u>QDYPGDGETKY</u> | I2→D | 467       |
|            | <u>QEYPGDGETKY</u> | I2→E | 468       |
|            | <u>QFYPGDGETKY</u> | I2→F | 469       |
|            | <u>QGYPGDGETKY</u> | I2→G | 470       |
|            | <u>QHYPGDGETKY</u> | I2→H | 471       |
|            | <u>QKYPGDGETKY</u> | I2→K | 472       |
|            | <u>QLYPGDGETKY</u> | I2→L | 473       |
|            | <u>QNYPGDGETKY</u> | I2→N | 474       |
|            | <u>QQYPGDGETKY</u> | I2→Q | 475       |
|            | <u>QRYPGDGETKY</u> | I2→R | 476       |
|            | <u>QSYPGDGETKY</u> | I2→S | 477       |
|            | <u>QTYPGDGETKY</u> | I2→T | 478       |
|            | <u>QWYPGDGETKY</u> | I2→W | 479       |
|            | <u>QYYPGDGETKY</u> | I2→Y | 480       |
|            | <u>QIFPGDGETKY</u> | Y3→F | 481       |
|            | <u>QIYAGDGETKY</u> | P4→A | 482       |

|  |                     |      |     |
|--|---------------------|------|-----|
|  | <u>QIYFGDGETKY</u>  | P4→F | 483 |
|  | <u>QIYHGDGETKY</u>  | P4→H | 484 |
|  | <u>QIYKGDGETKY</u>  | P4→K | 485 |
|  | <u>QIYPADGETKY</u>  | G5→A | 486 |
|  | <u>QIYPCDGETKY</u>  | G5→C | 487 |
|  | <u>QIYRDDGETKY</u>  | G5→D | 488 |
|  | <u>QIYPEDGETKY</u>  | G5→E | 489 |
|  | <u>QIYFPDGETKY</u>  | G5→F | 490 |
|  | <u>QIYPHDGETKY</u>  | G5→H | 491 |
|  | <u>QIYPIDGETKY</u>  | G5→I | 492 |
|  | <u>QIYPKDGETKY</u>  | G5→K | 493 |
|  | <u>QIYPLDGETKY</u>  | G5→L | 494 |
|  | <u>QIYPMDDGETKY</u> | G5→M | 495 |
|  | <u>QIYPODGETKY</u>  | G5→Q | 496 |
|  | <u>QIYPRDGETKY</u>  | G5→R | 497 |
|  | <u>QIYPSDGETKY</u>  | G5→S | 498 |
|  | <u>QIYPTDGETKY</u>  | G5→T | 499 |
|  | <u>QIYDVDGETKY</u>  | G5→V | 500 |
|  | <u>QIYPWDGETKY</u>  | G5→W | 501 |
|  | <u>QIYPYDGETKY</u>  | G5→Y | 502 |
|  | <u>QIYPGIGETKY</u>  | D6→I | 503 |
|  | <u>QIYPGLEGTKY</u>  | D6→L | 504 |
|  | <u>QIYPGMGTKY</u>   | D6→M | 505 |
|  | <u>QIYPGNGTKY</u>   | D6→N | 506 |
|  | <u>QIYPGPGTKY</u>   | D6→P | 507 |
|  | <u>QIYPGQGETKY</u>  | D6→Q | 508 |
|  | <u>QIYPGVGETKY</u>  | D6→V | 509 |
|  | <u>QIYPGWGETKY</u>  | D6→W | 510 |
|  | <u>QIYPGYGETKY</u>  | D6→Y | 511 |
|  | <u>QIYPGDAETKY</u>  | G7→A | 512 |
|  | <u>QIYPGDDETKY</u>  | G7→D | 513 |
|  | <u>QIYPGDEETKY</u>  | G7→E | 514 |
|  | <u>QIYPGDFETKY</u>  | G7→F | 515 |
|  | <u>QIYPGDHETKY</u>  | G7→H | 516 |
|  | <u>QIYPGDIETKY</u>  | G7→I | 517 |
|  | <u>QIYPGDKETKY</u>  | G7→K | 518 |
|  | <u>QIYPGDLETKY</u>  | G7→L | 519 |
|  | <u>QIYPGDMETKY</u>  | G7→M | 520 |
|  | <u>QIYPGDNETKY</u>  | G7→N | 521 |
|  | <u>QIYPGDPETKY</u>  | G7→P | 522 |
|  | <u>QIYPGDQETKY</u>  | G7→Q | 523 |
|  | <u>QIYPGDRETKY</u>  | G7→R | 524 |
|  | <u>QIYPGDSETKY</u>  | G7→S | 525 |
|  | <u>QIYPGDTETKY</u>  | G7→T | 526 |
|  | <u>QIYPGDVETKY</u>  | G7→V | 527 |
|  | <u>QIYPGDYETKY</u>  | G7→Y | 528 |
|  | <u>QIYPGDGATKY</u>  | E8→A | 529 |
|  | <u>QIYPGDGTKY</u>   | E8→D | 530 |
|  | <u>QIYPGDGMTKY</u>  | E8→M | 531 |
|  | <u>QIYPGDGQTKY</u>  | E8→Q | 532 |
|  | <u>QIYPGDGVTKY</u>  | E8→V | 533 |

|            |                    |       |     |
|------------|--------------------|-------|-----|
|            | <u>QIYPGDGYTKY</u> | E8→Y  | 534 |
|            | <u>QIYPGDGEAKY</u> | T9→A  | 535 |
|            | <u>QIYPGDGEDKY</u> | T9→D  | 536 |
|            | <u>QIYPGDGEEKY</u> | T9→E  | 537 |
|            | <u>QIYPGDGEFKY</u> | T9→F  | 538 |
|            | <u>QIYPGDGEGKY</u> | T9→G  | 539 |
|            | <u>QIYPGDGEHKY</u> | T9→H  | 540 |
|            | <u>QIYPGDGEIKY</u> | T9→I  | 541 |
|            | <u>QIYPGDGEKKY</u> | T9→K  | 542 |
|            | <u>QIYPGDGEQKY</u> | T9→Q  | 543 |
|            | <u>QIYPGDGERKY</u> | T9→R  | 544 |
|            | <u>QIYPGDGESKY</u> | T9→S  | 545 |
|            | <u>QIYPGDGETKY</u> | T9→T  | 546 |
|            | <u>QIYPGDGEVKY</u> | T9→W  | 547 |
|            | <u>QIYPGDGEYKY</u> | T9→Y  | 548 |
|            | <u>QIYPGDGETDY</u> | K10→D | 549 |
|            | <u>QIYPGDGETEY</u> | K10→E | 550 |
|            | <u>QIYPGDGETHY</u> | K10→H | 551 |
|            | <u>QIYPGDGETIY</u> | K10→I | 552 |
|            | <u>QIYPGDGETLY</u> | K10→L | 553 |
|            | <u>QIYPGDGETMY</u> | K10→M | 554 |
|            | <u>QIYPGDGETNY</u> | K10→N | 555 |
|            | <u>QIYPGDGETPY</u> | K10→P | 556 |
|            | <u>QIYPGDGETQY</u> | K10→Q | 557 |
|            | <u>QIYPGDGETRY</u> | K10→R | 558 |
|            | <u>QIYPGDGETSY</u> | K10→S | 559 |
|            | <u>QIYPGDGETTY</u> | K10→T | 560 |
|            | <u>QIYPGDGETVY</u> | K10→V | 561 |
|            | <u>QIYPGDGETWY</u> | K10→W | 562 |
|            | <u>QIYPGDGETYY</u> | K10→Y | 563 |
|            | <u>QIYPGDGETKC</u> | Y11→C | 564 |
|            | <u>QIYPGDGETKD</u> | Y11→D | 565 |
|            | <u>QIYPGDGETKE</u> | Y11→E | 566 |
|            | <u>QIYPGDGETKF</u> | Y11→F | 567 |
|            | <u>QIYPGDGETKG</u> | Y11→G | 568 |
|            | <u>QIYPGDGETKH</u> | Y11→H | 569 |
|            | <u>QIYPGDGETKI</u> | Y11→I | 570 |
|            | <u>QIYPGDGETKL</u> | Y11→L | 571 |
|            | <u>QIYPGDGETKN</u> | Y11→N | 572 |
|            | <u>QIYPGDGETKP</u> | Y11→P | 573 |
|            | <u>QIYPGDGETKQ</u> | Y11→Q | 574 |
|            | <u>QIYPGDGETKR</u> | Y11→R | 575 |
|            | <u>QIYPGDGETKT</u> | Y11→T | 576 |
|            | <u>QIYPGDGETKW</u> | Y11→W | 577 |
| 중쇄 CDR3 서열 | <u>SHGNYLPY</u>    |       | 354 |
|            | <u>NHGNYLPY</u>    | S1→N  | 578 |
|            | <u>THGNYLPY</u>    | S1→T  | 579 |
|            | <u>YHGNYLPY</u>    | S1→Y  | 580 |
|            | <u>SHGNALPY</u>    | Y5→A  | 581 |
|            | <u>SHGNCLPY</u>    | Y5→C  | 582 |
|            | <u>SHGNFLPY</u>    | Y5→F  | 583 |

|            |                  |      |     |
|------------|------------------|------|-----|
|            | <u>SHGNHLPY</u>  | Y5→H | 584 |
|            | <u>SHGNNLPY</u>  | Y5→N | 585 |
|            | <u>SHGNSLPY</u>  | Y5→S | 586 |
|            | <u>SHGNYDPY</u>  | L6→D | 587 |
|            | <u>SHGNYEPY</u>  | L6→E | 588 |
|            | <u>SHGNYFPY</u>  | L6→F | 589 |
|            | <u>SHGNYGPY</u>  | L6→G | 590 |
|            | <u>SHGNYHPY</u>  | L6→H | 591 |
|            | <u>SHGNYIPY</u>  | L6→I | 592 |
|            | <u>SHGNYKPY</u>  | L6→K | 593 |
|            | <u>SHGNYMPY</u>  | L6→M | 594 |
|            | <u>SHGNYNPY</u>  | L6→N | 595 |
|            | <u>SHGNYQPY</u>  | L6→Q | 596 |
|            | <u>SHGNYSPY</u>  | L6→S | 597 |
|            | <u>SHGNYWPY</u>  | L6→W | 598 |
|            | <u>SHGNYYPY</u>  | L6→Y | 599 |
|            | <u>SHGNYLAY</u>  | P7→A | 600 |
|            | <u>SHGNYLEY</u>  | P7→E | 601 |
|            | <u>SHGNYLFY</u>  | P7→F | 602 |
|            | <u>SHGNYLGY</u>  | P7→G | 603 |
|            | <u>SHGNYLHY</u>  | P7→H | 604 |
|            | <u>SHGNYLKY</u>  | P7→K | 605 |
|            | <u>SHGNYLLY</u>  | P7→L | 606 |
|            | <u>SHGNYLOQY</u> | P7→Q | 607 |
|            | <u>SHGNYLRY</u>  | P7→R | 608 |
|            | <u>SHGNYLSY</u>  | P7→S | 609 |
|            | <u>SHGNYLVY</u>  | P7→V | 610 |
|            | <u>SHGNYLWY</u>  | P7→W | 611 |
|            | <u>SHGNYLYY</u>  | P7→Y | 612 |
|            | <u>SHGNYLPA</u>  | Y8→A | 613 |
|            | <u>SHGNYLPD</u>  | Y8→D | 614 |
|            | <u>SHGNYLPE</u>  | Y8→E | 615 |
|            | <u>SHGNYLPF</u>  | Y8→F | 616 |
|            | <u>SHGNYLPG</u>  | Y8→G | 617 |
|            | <u>SHGNYLPH</u>  | Y8→H | 618 |
|            | <u>SHGNYLPI</u>  | Y8→I | 619 |
|            | <u>SHGNYLPK</u>  | Y8→K | 620 |
|            | <u>SHGNYLPL</u>  | Y8→L | 621 |
|            | <u>SHGNYLPM</u>  | Y8→M | 622 |
|            | <u>SHGNYLPR</u>  | Y8→R | 623 |
|            | <u>SHGNYLPS</u>  | Y8→S | 624 |
|            | <u>SHGNYLPV</u>  | Y8→V | 625 |
| 경쇄 CDR1 서열 | <u>SSYLH</u>     |      | 355 |
|            | <u>ASYLH</u>     | S1→A | 626 |
|            | <u>DSYLH</u>     | S1→D | 627 |
|            | <u>FSYLH</u>     | S1→F | 628 |
|            | <u>LSYLH</u>     | S1→L | 629 |
|            | <u>MSYLH</u>     | S1→M | 630 |
|            | <u>RSYLH</u>     | S1→R | 631 |
|            | <u>TSYLH</u>     | S1→T | 632 |
|            | <u>VSYLH</u>     | S1→V | 633 |



|            |                |      |     |
|------------|----------------|------|-----|
|            | <u>WSYLH</u>   | S1→W | 634 |
|            | <u>YSYLH</u>   | S1→Y | 635 |
|            | <u>SAYLH</u>   | S2→A | 636 |
|            | <u>SDYLH</u>   | S2→D | 637 |
|            | <u>SEYLH</u>   | S2→E | 638 |
|            | <u>SFYLH</u>   | S2→F | 639 |
|            | <u>SGYLH</u>   | S2→G | 640 |
|            | <u>SHYLH</u>   | S2→H | 641 |
|            | <u>SKYLH</u>   | S2→K | 642 |
|            | <u>SMYLH</u>   | S2→M | 643 |
|            | <u>SNYLH</u>   | S2→N | 644 |
|            | <u>SPYLH</u>   | S2→P | 645 |
|            | <u>SQYLH</u>   | S2→Q | 646 |
|            | <u>SVYLH</u>   | S2→V | 647 |
|            | <u>SWYLH</u>   | S2→W | 648 |
|            | <u>SSFLH</u>   | Y3→F | 649 |
|            | <u>SSYFH</u>   | L4→F | 650 |
|            | <u>SSYHH</u>   | L4→H | 651 |
|            | <u>SSYIH</u>   | L4→I | 652 |
|            | <u>SSYKH</u>   | L4→K | 653 |
|            | <u>SSYNH</u>   | L4→N | 654 |
|            | <u>SSYPH</u>   | L4→P | 655 |
|            | <u>SSYQH</u>   | L4→Q | 656 |
|            | <u>SSYRH</u>   | L4→R | 657 |
|            | <u>SSYSH</u>   | L4→S | 658 |
|            | <u>SSYTH</u>   | L4→T | 659 |
|            | <u>SSYWH</u>   | L4→W | 660 |
|            | <u>SSYYH</u>   | L4→Y | 661 |
| 경쇄 CDR2 서열 | <u>STSNLAS</u> |      | 356 |
|            | <u>ATSNLAS</u> | S1→A | 662 |
|            | <u>HTSNLAS</u> | S1→H | 663 |
|            | <u>NTSNLAS</u> | S1→N | 664 |
|            | <u>RTSNLAS</u> | S1→R | 665 |
|            | <u>SASNLAS</u> | T2→A | 666 |
|            | <u>SDSNLAS</u> | T2→D | 667 |
|            | <u>SFSNLAS</u> | T2→F | 668 |
|            | <u>SGSNLAS</u> | T2→G | 669 |
|            | <u>SHSNLAS</u> | T2→H | 670 |
|            | <u>SLSNLAS</u> | T2→L | 671 |
|            | <u>SMSNLAS</u> | T2→M | 672 |
|            | <u>SSSNLAS</u> | T2→S | 673 |
|            | <u>SVSNLAS</u> | T2→V | 674 |
|            | <u>SWSNLAS</u> | T2→W | 675 |
|            | <u>SYSNLAS</u> | T2→Y | 676 |
|            | <u>STDNLAS</u> | S3→D | 677 |
|            | <u>STFNLAS</u> | S3→F | 678 |
|            | <u>STHNLAS</u> | S3→H | 679 |
|            | <u>STINLAS</u> | S3→I | 680 |
|            | <u>STKNLAS</u> | S3→K | 681 |
|            | <u>STLNLAS</u> | S3→L | 682 |
|            | <u>STNNLAS</u> | S3→N | 683 |

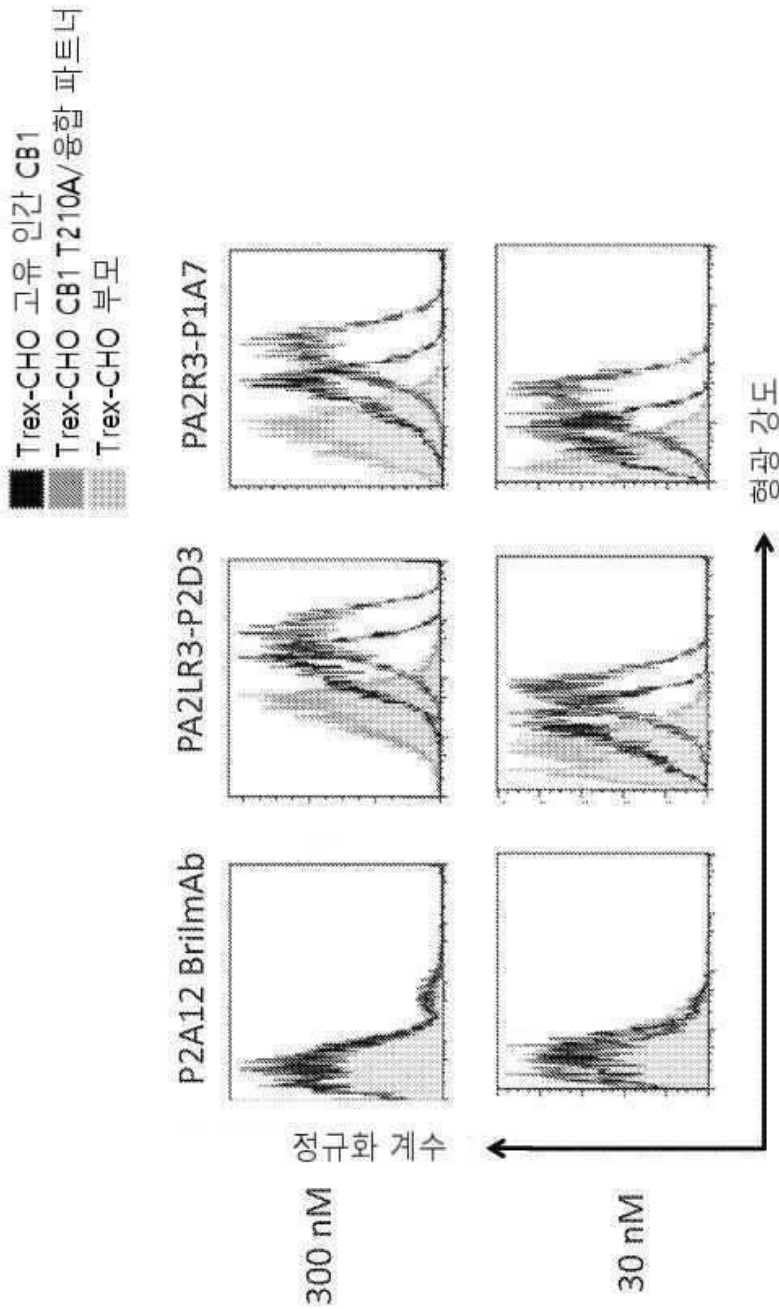
|  |                 |      |     |
|--|-----------------|------|-----|
|  | <u>STQNLAS</u>  | S3→Q | 684 |
|  | <u>STYNLAS</u>  | S3→Y | 685 |
|  | <u>STSDLAS</u>  | N4→D | 686 |
|  | <u>STSELAS</u>  | N4→E | 687 |
|  | <u>STSFLAS</u>  | N4→F | 688 |
|  | <u>STSGLAS</u>  | N4→G | 689 |
|  | <u>STSHLAS</u>  | N4→H | 690 |
|  | <u>STSILAS</u>  | N4→I | 691 |
|  | <u>STSKLAS</u>  | N4→K | 692 |
|  | <u>STSQLAS</u>  | N4→Q | 693 |
|  | <u>STSRLAS</u>  | N4→R | 694 |
|  | <u>STSSLAS</u>  | N4→S | 695 |
|  | <u>STSVLAS</u>  | N4→V | 696 |
|  | <u>STSNLAS</u>  | L5→D | 697 |
|  | <u>STSNELAS</u> | L5→E | 698 |
|  | <u>STSNFLAS</u> | L5→F | 699 |
|  | <u>STSNGLAS</u> | L5→G | 700 |
|  | <u>STSNHLAS</u> | L5→H | 701 |
|  | <u>STSNILAS</u> | L5→I | 702 |
|  | <u>STSNKLAS</u> | L5→K | 703 |
|  | <u>STSNMLAS</u> | L5→M | 704 |
|  | <u>STSNNLAS</u> | L5→N | 705 |
|  | <u>STSNPLAS</u> | L5→P | 706 |
|  | <u>STSNQLAS</u> | L5→Q | 707 |
|  | <u>STSNVLAS</u> | L5→V | 708 |
|  | <u>STSNWLAS</u> | L5→W | 709 |
|  | <u>STSNYLAS</u> | L5→Y | 710 |
|  | <u>STSNLDS</u>  | A6→D | 711 |
|  | <u>STSNLFS</u>  | A6→F | 712 |
|  | <u>STSNLGS</u>  | A6→G | 713 |
|  | <u>STSNLIS</u>  | A6→I | 714 |
|  | <u>STSNLKS</u>  | A6→K | 715 |
|  | <u>STSNLQS</u>  | A6→Q | 716 |
|  | <u>STSNLRS</u>  | A6→R | 717 |
|  | <u>STSNLSS</u>  | A6→S | 718 |
|  | <u>STSNLVS</u>  | A6→V | 719 |
|  | <u>STSNLWS</u>  | A6→W | 720 |
|  | <u>STSNLAA</u>  | S7→A | 721 |
|  | <u>STSNLAD</u>  | S7→D | 722 |
|  | <u>STSNLAF</u>  | S7→F | 723 |
|  | <u>STSNLAG</u>  | S7→G | 724 |
|  | <u>STSNLAH</u>  | S7→H | 725 |
|  | <u>STSNLAK</u>  | S7→K | 726 |
|  | <u>STSNLAL</u>  | S7→L | 727 |
|  | <u>STSNLAR</u>  | S7→R | 728 |
|  | <u>STSNLAT</u>  | S7→T | 729 |
|  | <u>STSNLAV</u>  | S7→V | 730 |
|  | <u>STSNLAW</u>  | S7→W | 731 |
|  | <u>STSNLASG</u> |      | 732 |
|  | <u>STSNLASA</u> | G8→A | 733 |
|  | <u>STSNLASF</u> | G8→F | 734 |

|            |                   |      |     |
|------------|-------------------|------|-----|
|            | <u>STSNLASI</u>   | G8→I | 735 |
|            | <u>STSNLASN</u>   | G8→N | 736 |
|            | <u>STSNLASP</u>   | G8→P | 737 |
|            | <u>STSNLASR</u>   | G8→R | 738 |
|            | <u>STSNLASS</u>   | G8→S | 739 |
|            | <u>STSNLAST</u>   | G8→T | 740 |
|            | <u>STSNLASV</u>   | G8→V | 741 |
|            | <u>STSNLASV</u>   | G8→V | 741 |
|            | <u>STSNLASV</u>   | G8→V | 741 |
| 경쇄 CDR3 서열 | <u>HQYHRSPPTF</u> |      | 357 |
|            | <u>AQYHRSPPTF</u> | H1→A | 743 |
|            | <u>CQYHRSPPTF</u> | H1→C | 744 |
|            | <u>DQYHRSPPTF</u> | H1→D | 745 |
|            | <u>EQYHRSPPTF</u> | H1→E | 746 |
|            | <u>FQYHRSPPTF</u> | H1→F | 747 |
|            | <u>IQYHRSPPTF</u> | H1→I | 748 |
|            | <u>KQYHRSPPTF</u> | H1→K | 749 |
|            | <u>LQYHRSPPTF</u> | H1→L | 750 |
|            | <u>NQYHRSPPTF</u> | H1→N | 751 |
|            | <u>RQYHRSPPTF</u> | H1→R | 752 |
|            | <u>SQYHRSPPTF</u> | H1→S | 753 |
|            | <u>TQYHRSPPTF</u> | H1→T | 754 |
|            | <u>VQYHRSPPTF</u> | H1→V | 755 |
|            | <u>WQYHRSPPTF</u> | H1→W | 756 |
|            | <u>YQYHRSPPTF</u> | H1→Y | 757 |
|            | <u>HAYHRSPPTF</u> | Q2→A | 758 |
|            | <u>HCYHRSPPTF</u> | Q2→C | 759 |
|            | <u>HEYHRSPPTF</u> | Q2→E | 760 |
|            | <u>HGYHRSPPTF</u> | Q2→G | 761 |
|            | <u>HNYHRSPPTF</u> | Q2→N | 762 |
|            | <u>HSYHRSPPTF</u> | Q2→S | 763 |
|            | <u>HTYHRSPPTF</u> | Q2→T | 764 |
|            | <u>HVYHRSPPTF</u> | Q2→V | 765 |
|            | <u>HQAHSPPTF</u>  | Y3→A | 766 |
|            | <u>HQFHSPPTF</u>  | Y3→F | 767 |
|            | <u>HQGHSPPTF</u>  | Y3→G | 768 |
|            | <u>HQHHRSPPTF</u> | Y3→H | 769 |
|            | <u>HQQHRSPPTF</u> | Y3→Q | 770 |
|            | <u>HQWHRSPPTF</u> | Y3→W | 771 |
|            | <u>HQYARSPPTF</u> | H4→A | 772 |
|            | <u>HQYERSPPTF</u> | H4→E | 773 |
|            | <u>HQYGRSPPTF</u> | H4→G | 774 |
|            | <u>HQYKRSPPTF</u> | H4→K | 775 |
|            | <u>HQYLRSPPTF</u> | H4→L | 776 |
|            | <u>HQYNRSPPTF</u> | H4→N | 777 |
|            | <u>HQYQRSPPTF</u> | H4→Q | 778 |
|            | <u>HQYSRSPPTF</u> | H4→S | 779 |
|            | <u>HQYTRSPPTF</u> | H4→T | 780 |
|            | <u>HQYVRSPPTF</u> | H4→V | 781 |
|            | <u>HQYWRSPPTF</u> | H4→W | 782 |
|            | <u>HQYHASPPTF</u> | R5→A | 783 |
|            | <u>HQYHCSPTF</u>  | R5→C | 784 |

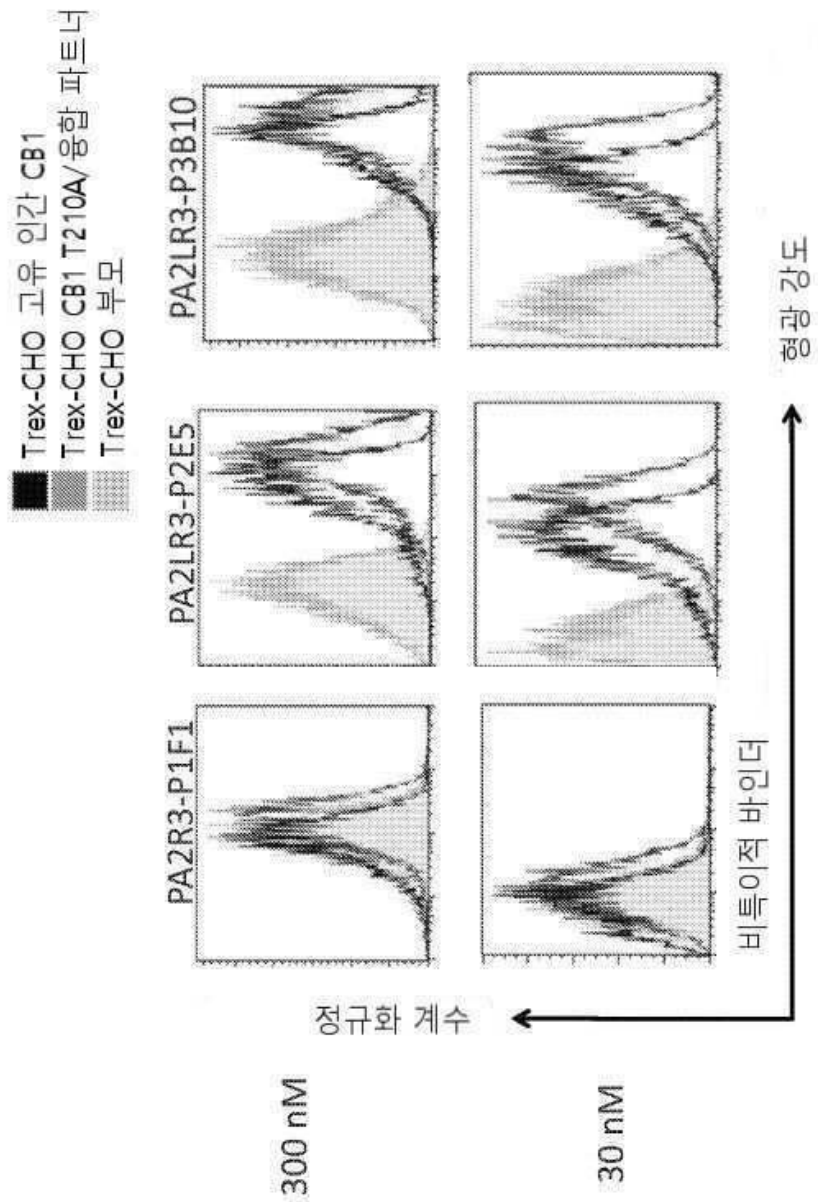
|  |                   |      |     |
|--|-------------------|------|-----|
|  | <u>HQYHDSPPTF</u> | R5→D | 785 |
|  | <u>HQYHESPPTF</u> | R5→E | 786 |
|  | <u>HQYHFSPPTF</u> | R5→F | 787 |
|  | <u>HQYHISPPTF</u> | R5→I | 788 |
|  | <u>HQYHLSPPTF</u> | R5→L | 789 |
|  | <u>HQYHMSPPTF</u> | R5→M | 790 |
|  | <u>HQYHNSPPTF</u> | R5→N | 791 |
|  | <u>HQYHQSPPTF</u> | R5→Q | 792 |
|  | <u>HQYHVSPPTF</u> | R5→V | 793 |
|  | <u>HQYHWSPPTF</u> | R5→W | 794 |
|  | <u>HQYHYSPPTF</u> | R5→Y | 795 |
|  | <u>HQYHRAPPTF</u> | S6→A | 796 |
|  | <u>HQYHRCPPTF</u> | S6→C | 797 |
|  | <u>HQYHREPPTF</u> | S6→E | 798 |
|  | <u>HQYHRFPPTF</u> | S6→F | 799 |
|  | <u>HQYHRGPPTF</u> | S6→G | 800 |
|  | <u>HQYHRIPPTF</u> | S6→I | 801 |
|  | <u>HQYHRMPPTF</u> | S6→M | 802 |
|  | <u>HQYHRPPPTF</u> | S6→P | 803 |
|  | <u>HQYHRRPPTF</u> | S6→R | 804 |
|  | <u>HQYHRTPPTF</u> | S6→T | 805 |
|  | <u>HQYHRVPPTF</u> | S6→V | 806 |
|  | <u>HQYHRWPPTF</u> | S6→W | 807 |
|  | <u>HQYHRYPPTF</u> | S6→Y | 808 |
|  | <u>HQYHRSKPTF</u> | P7→K | 809 |
|  | <u>HQYHRSWPTF</u> | P7→W | 810 |
|  | <u>HQYHRSPPTF</u> | P7→Y | 811 |
|  | <u>HQYHRSPDTF</u> | P8→D | 812 |
|  | <u>HQYHRSPHTF</u> | P8→H | 813 |
|  | <u>HQYHRSPPDF</u> | T9→D | 814 |
|  | <u>HQYHRSPPDF</u> | T9→F | 815 |
|  | <u>HQYHRSPPGF</u> | T9→G | 816 |
|  | <u>HQYHRSPPIF</u> | T9→I | 817 |
|  | <u>HQYHRSPPLF</u> | T9→L | 818 |
|  | <u>HQYHRSPPMF</u> | T9→M | 819 |
|  | <u>HQYHRSPPNF</u> | T9→N | 820 |
|  | <u>HQYHRSPPQF</u> | T9→Q | 821 |
|  | <u>HQYHRSPPRF</u> | T9→R | 822 |
|  | <u>HQYHRSPPSF</u> | T9→S | 823 |
|  | <u>HQYHRSPPVF</u> | T9→V | 824 |
|  | <u>HQYHRSPPYF</u> | T9→Y | 825 |

도면

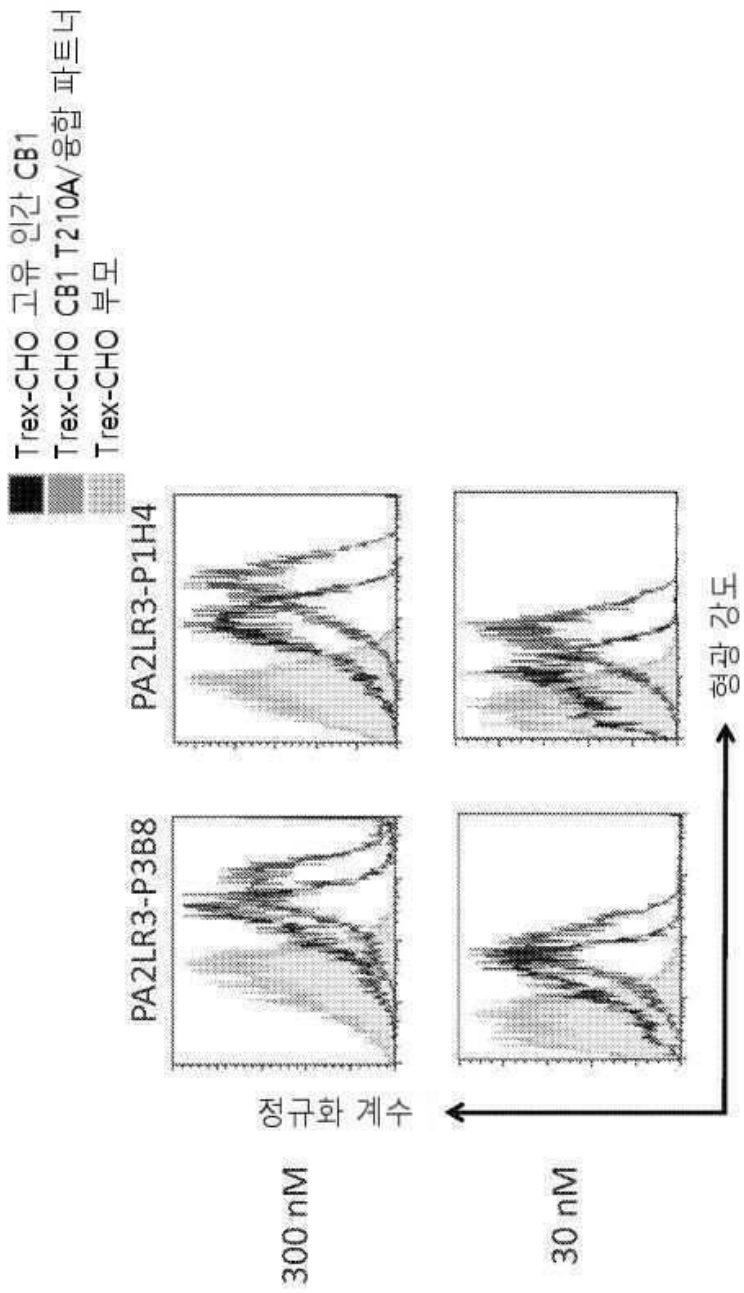
도면1a



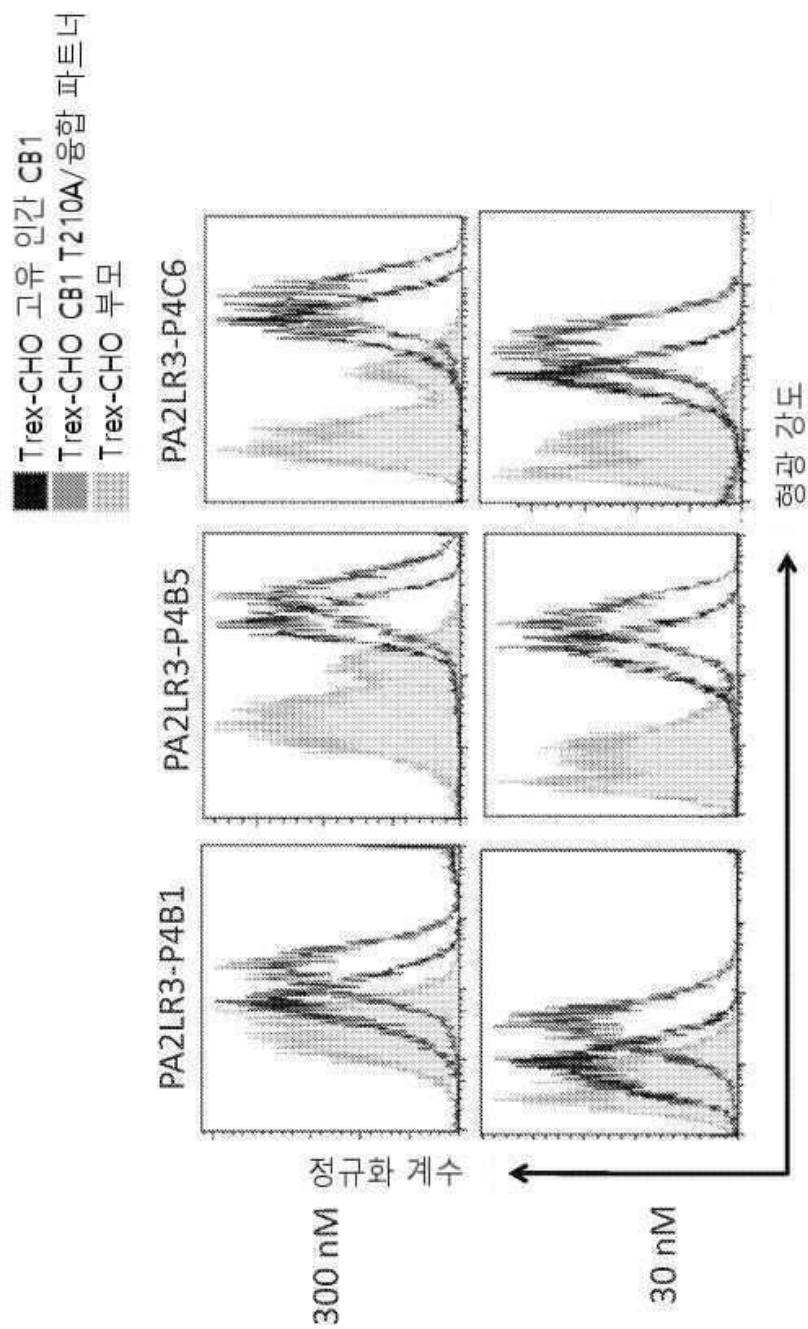
도면1b



도면1c

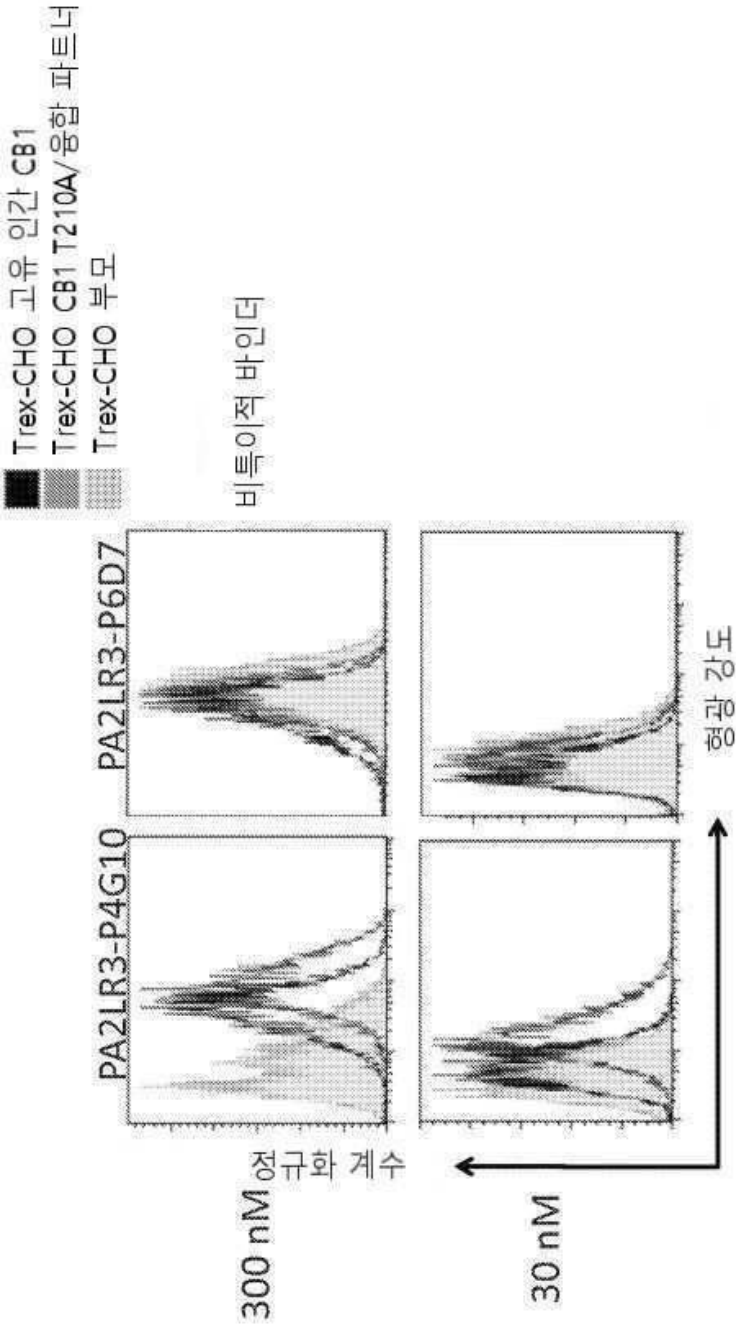


도면1d

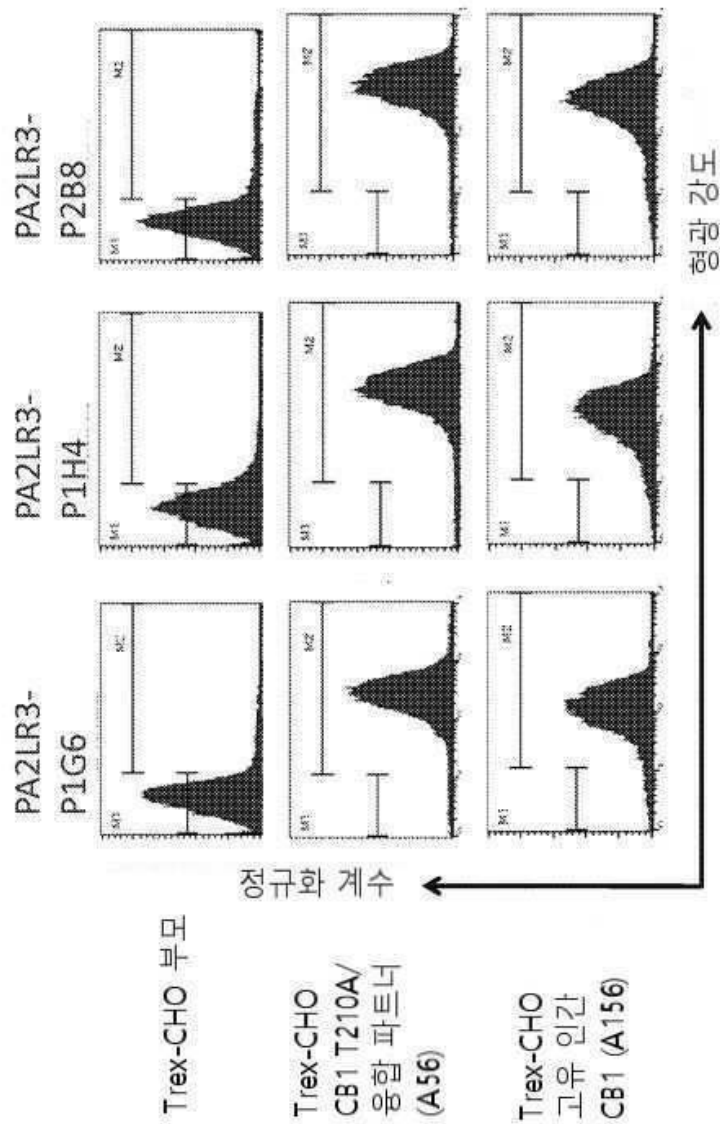




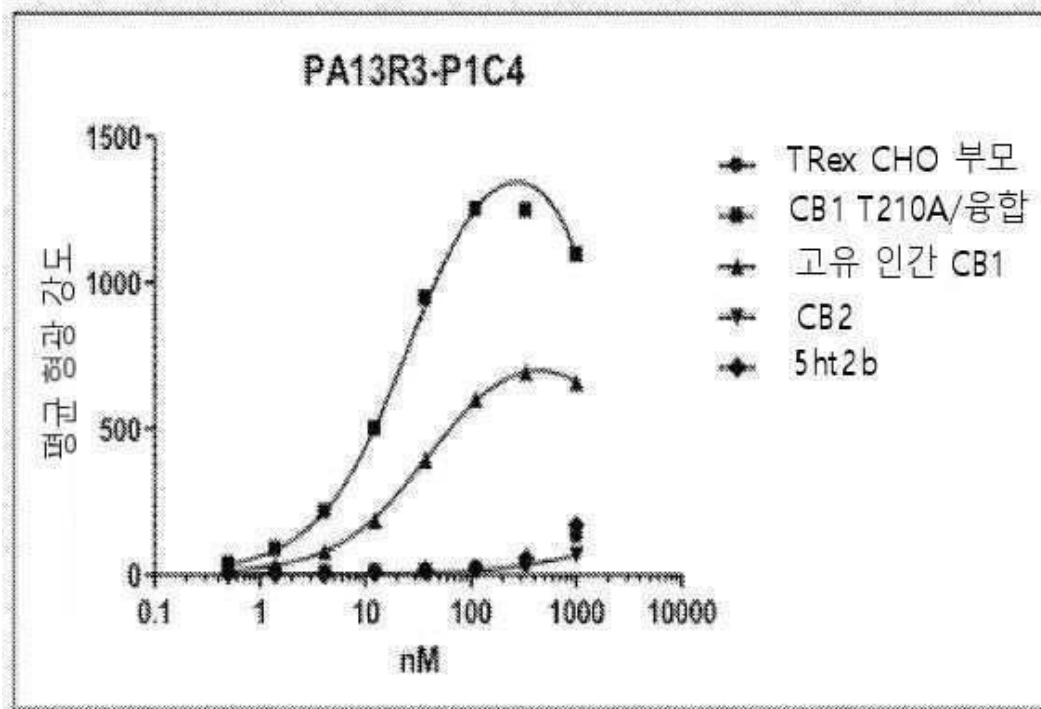
도면1e



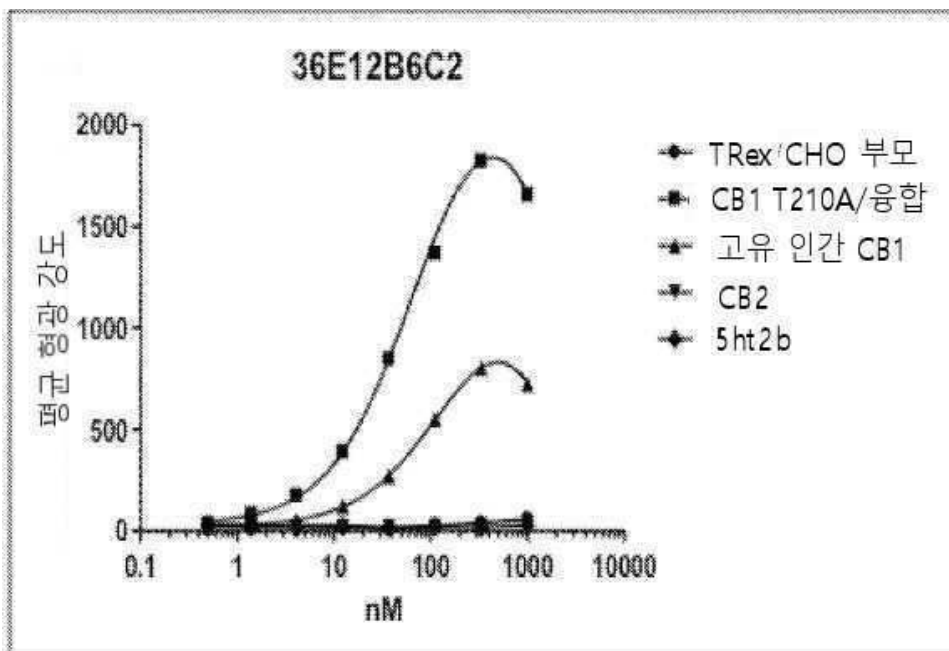
도면1f



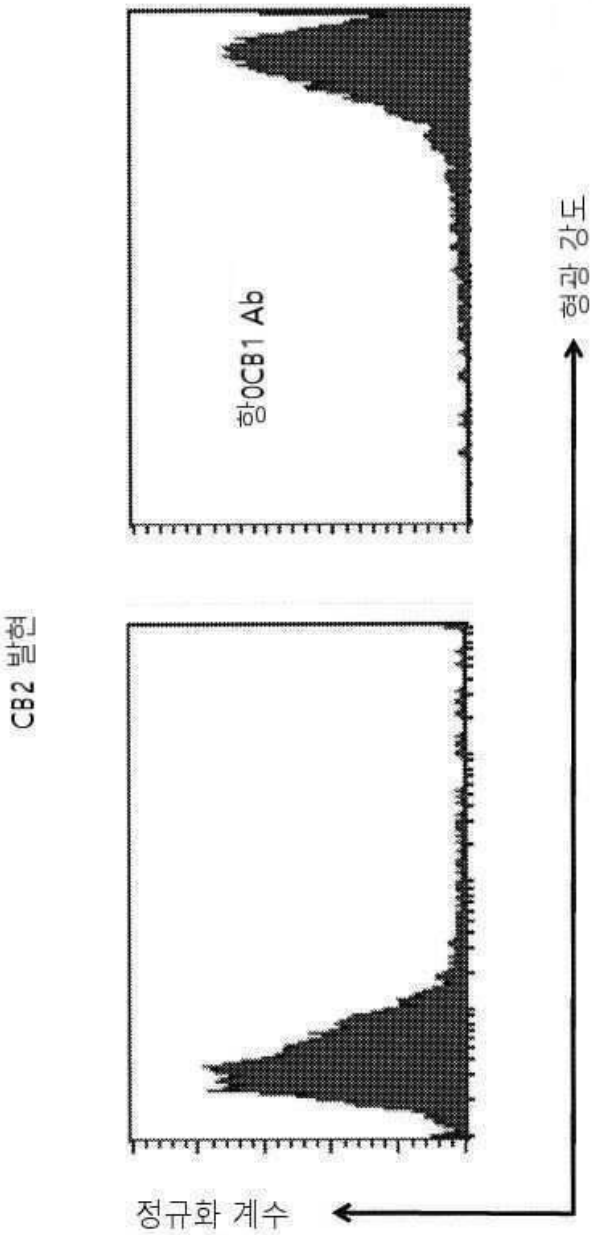
도면2a



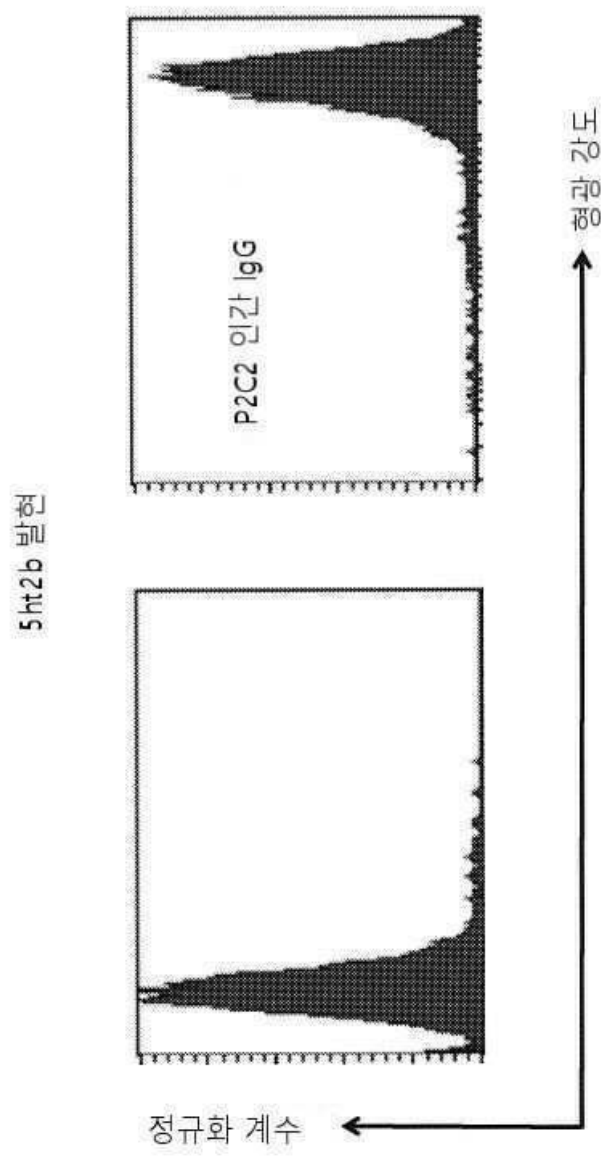
도면2b



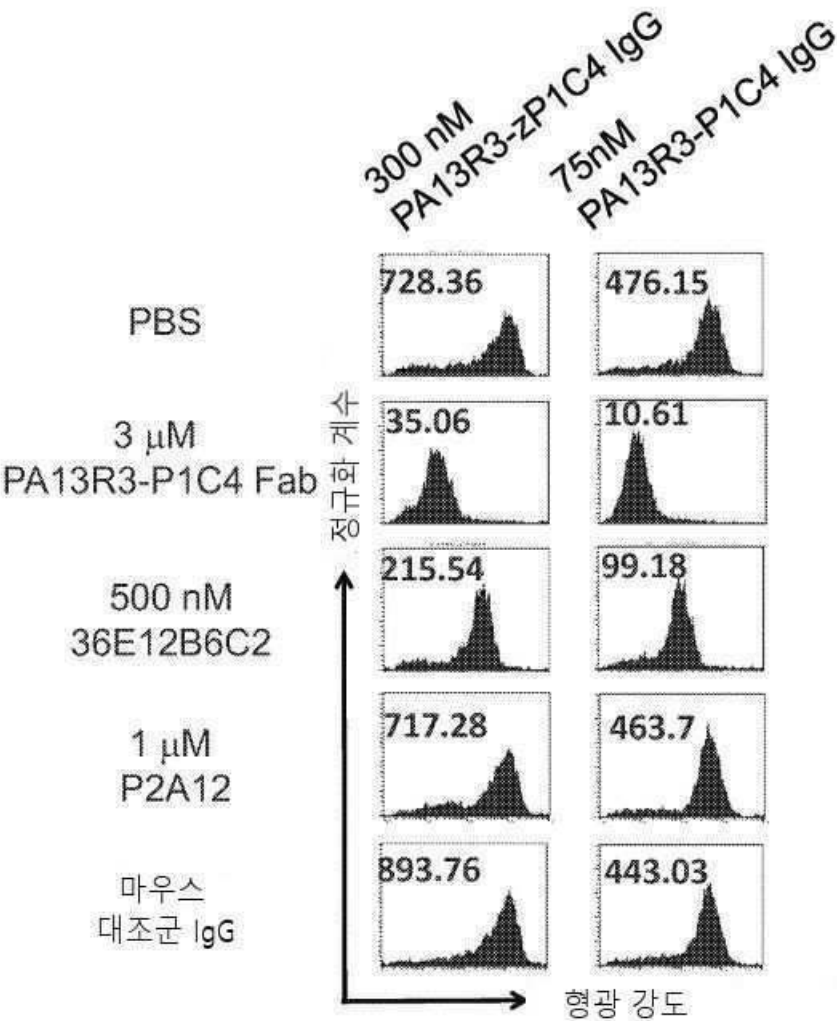
도면2c



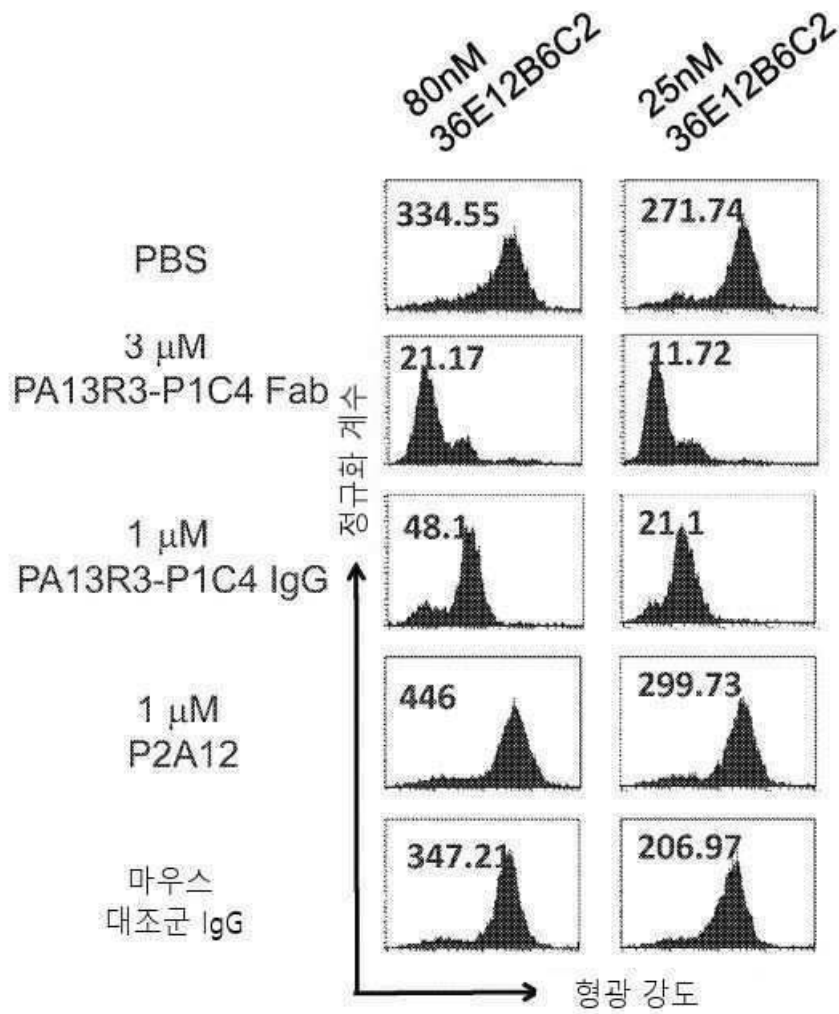
도면2d



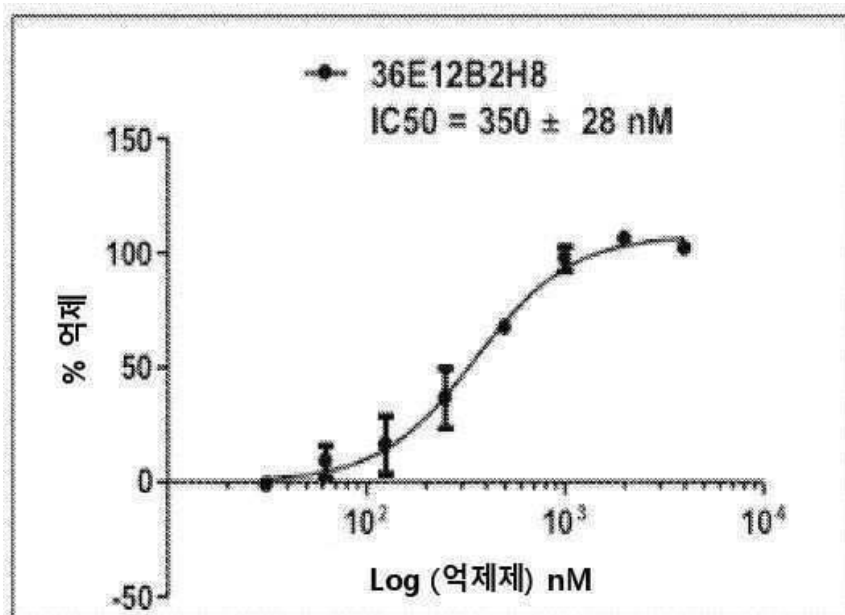
도면3a



도면3b

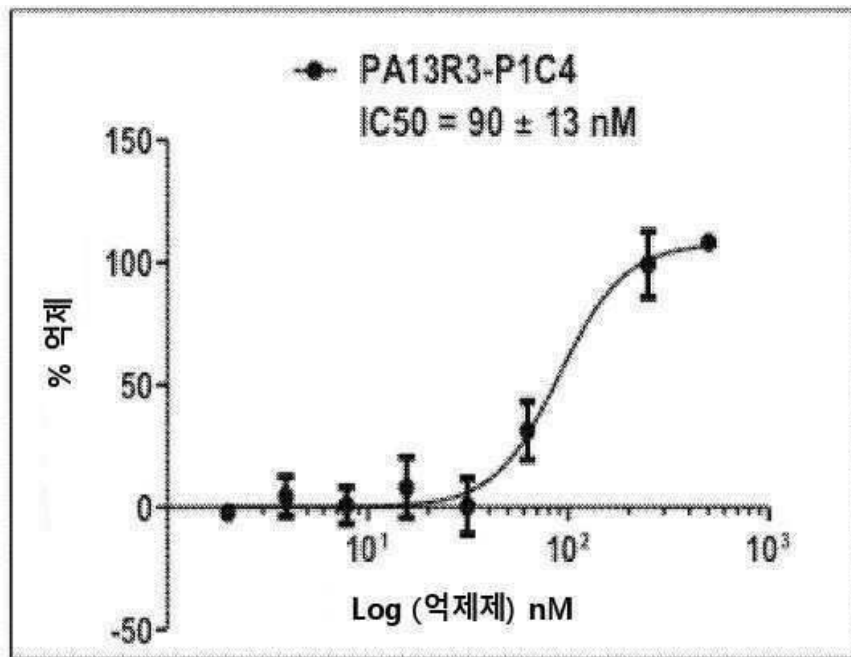


도면4a

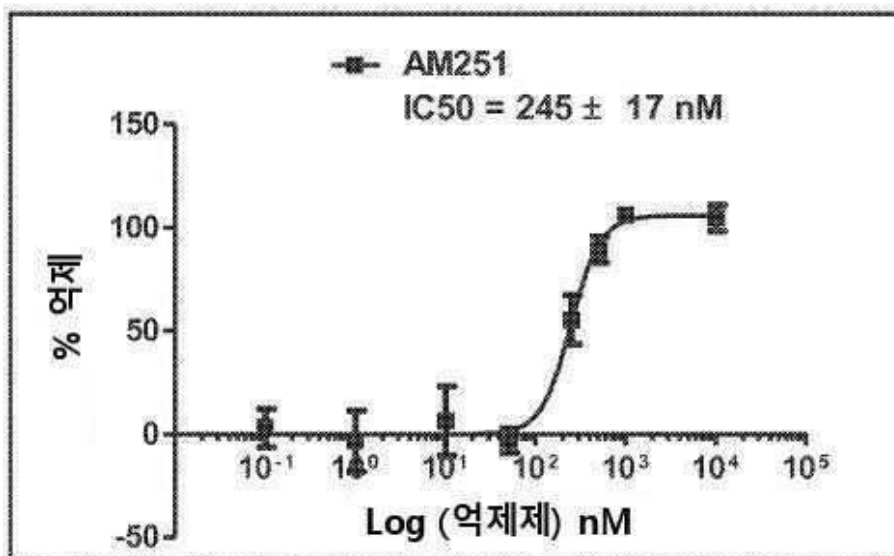




도면4b

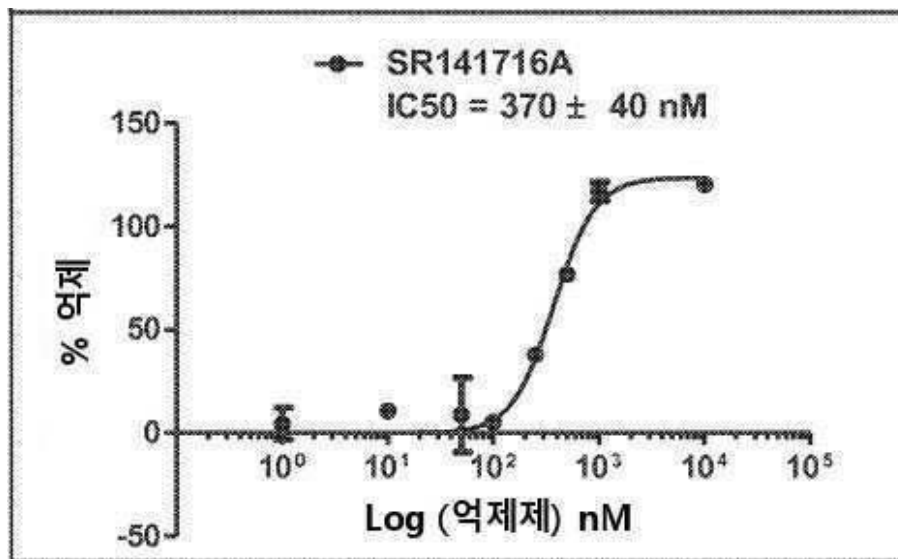


도면4c

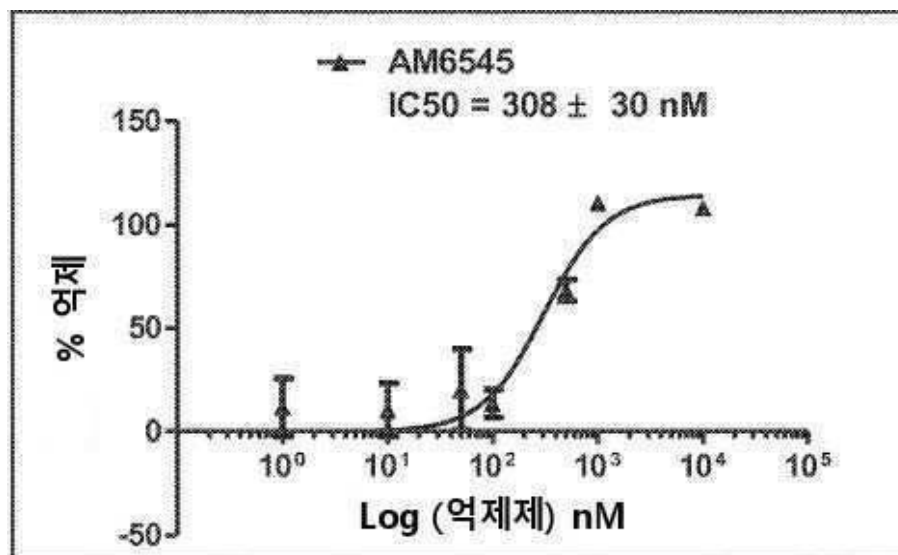




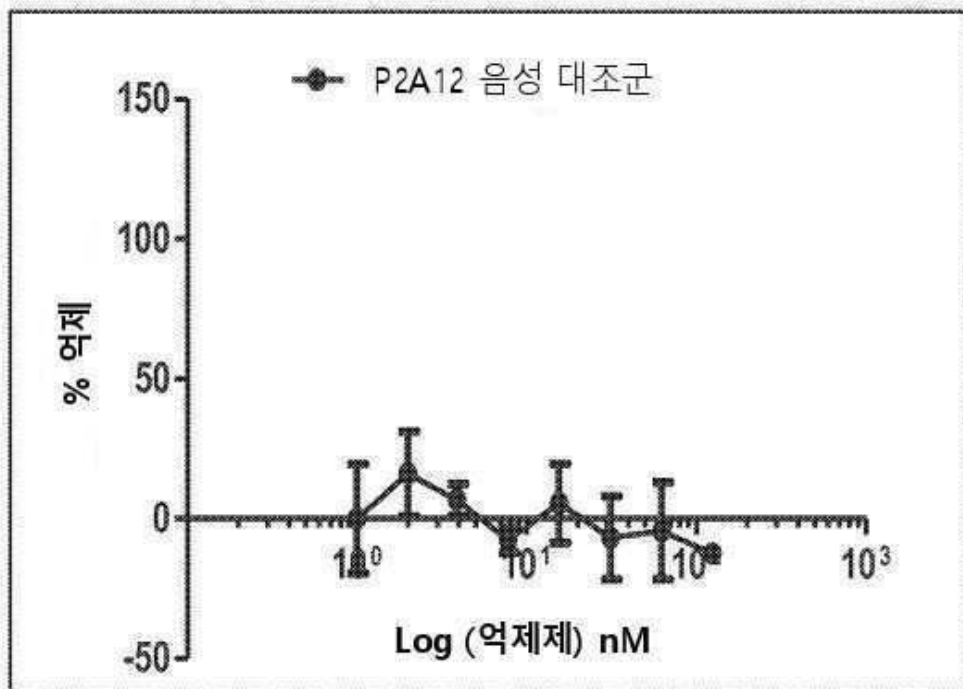
도면4d



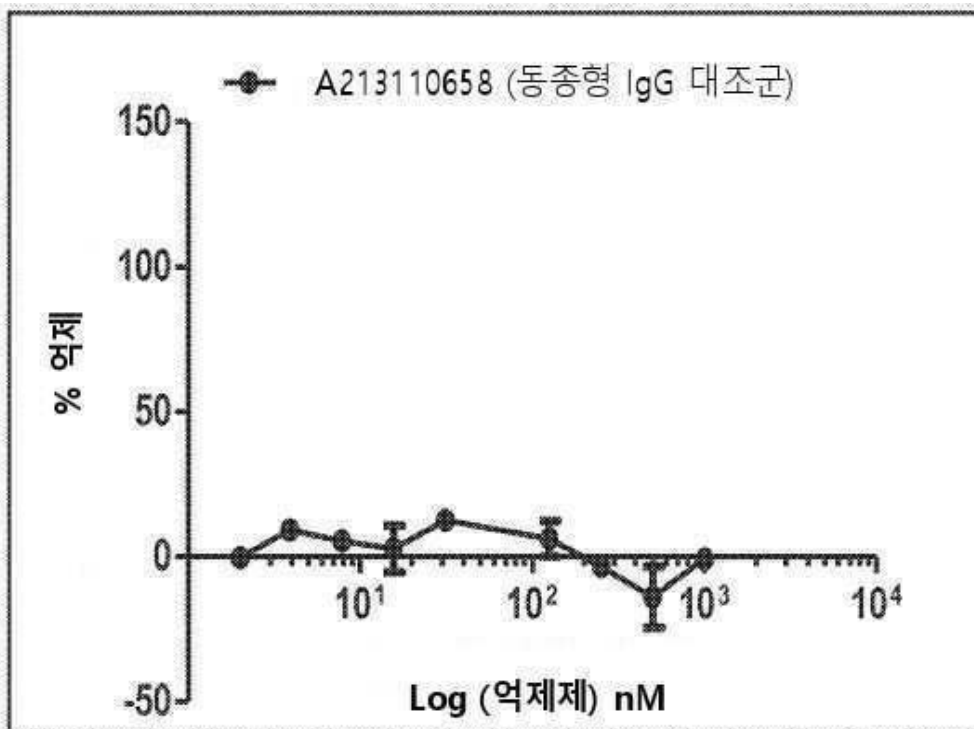
도면4e



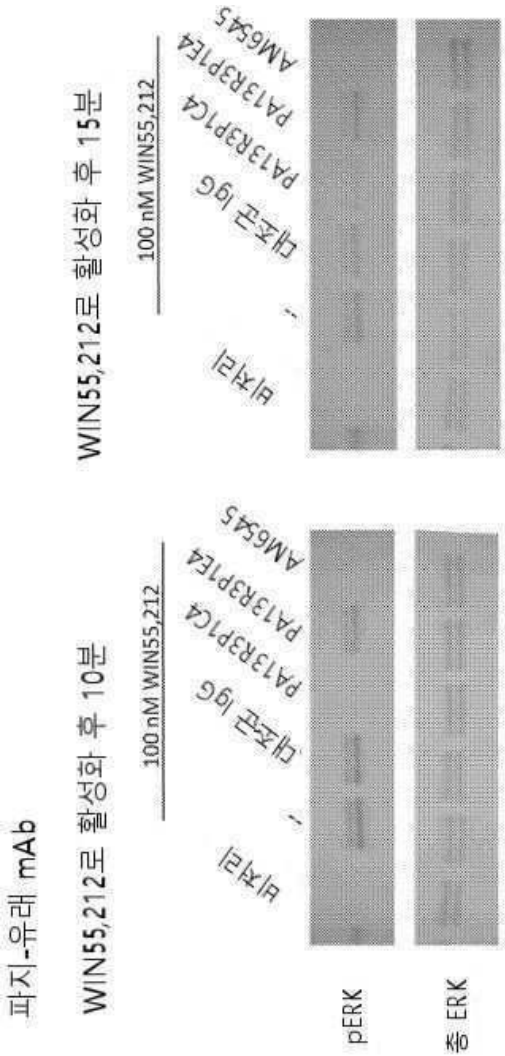
도면4f



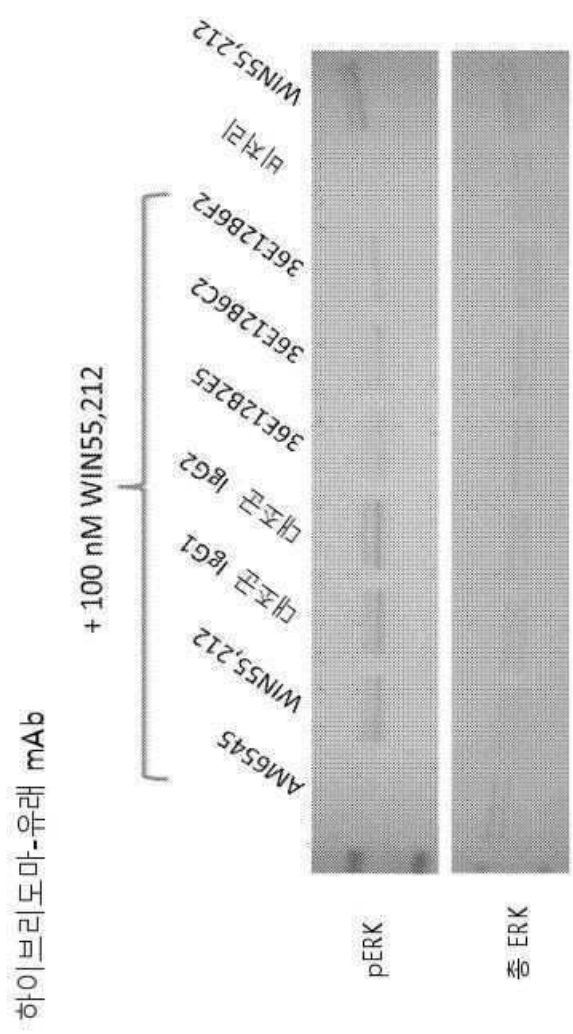
도면4g



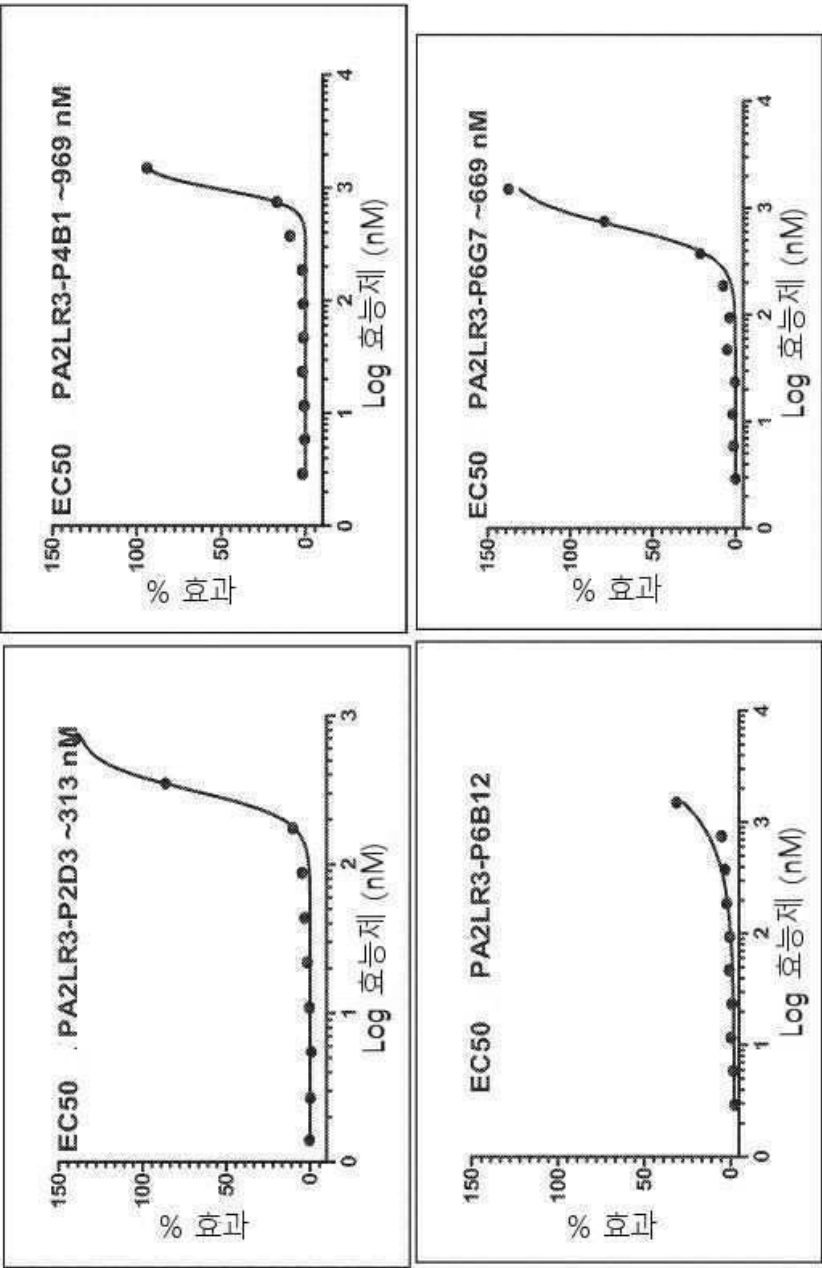
도면5a



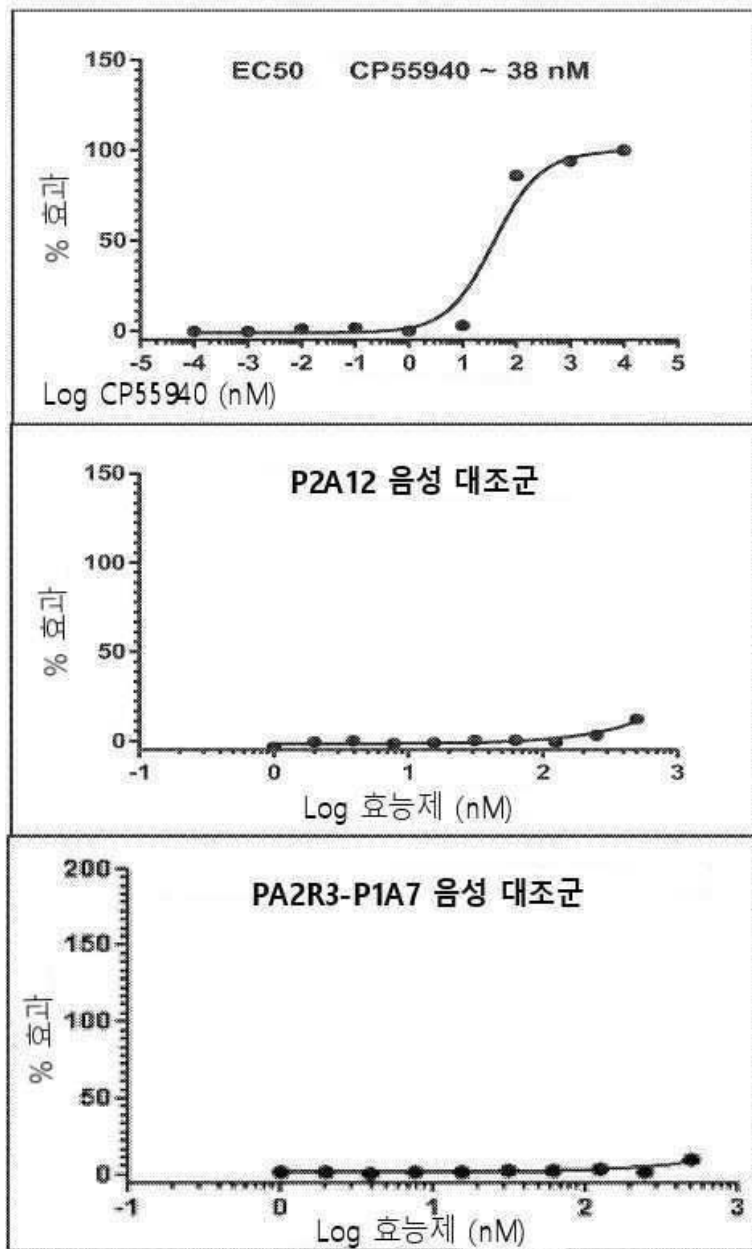
도면5b



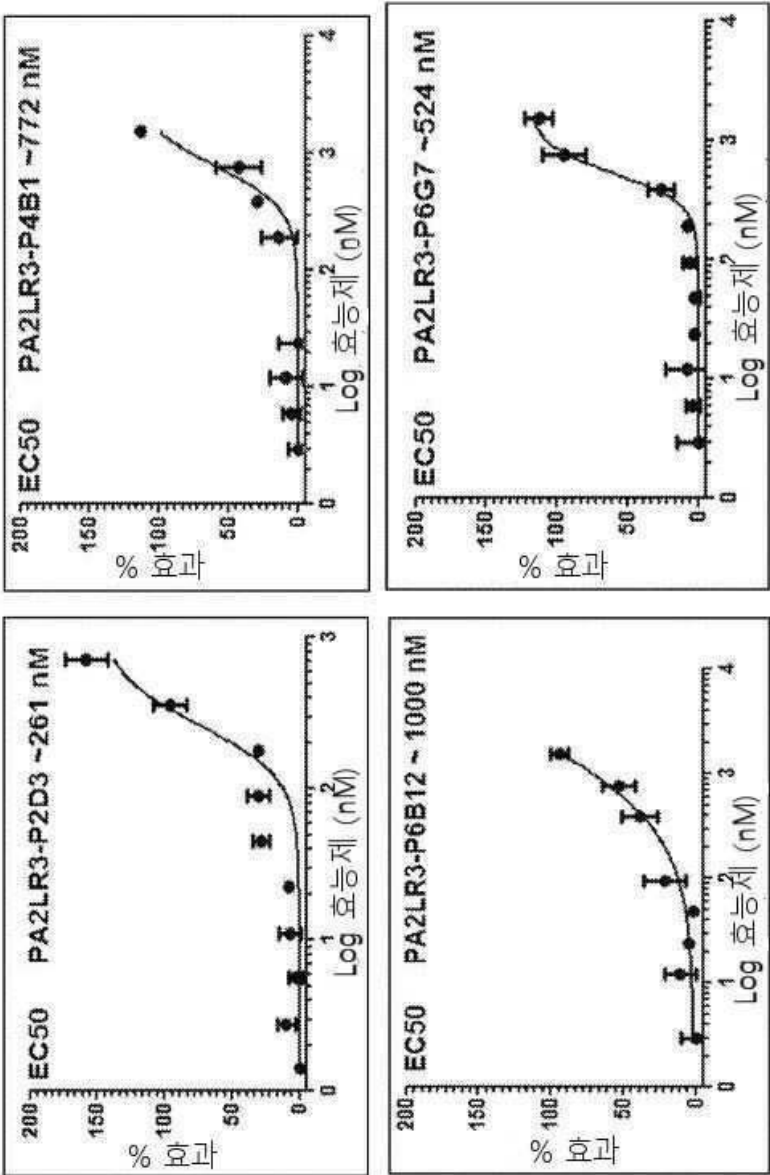
도면6a



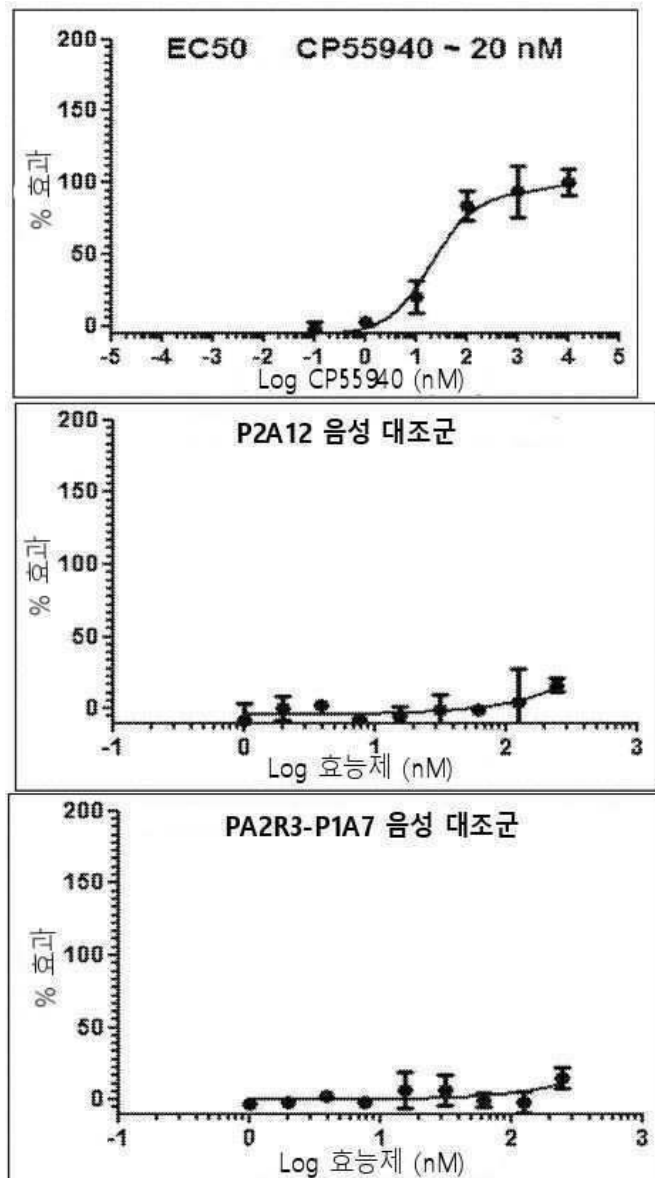
도면6b



도면6c

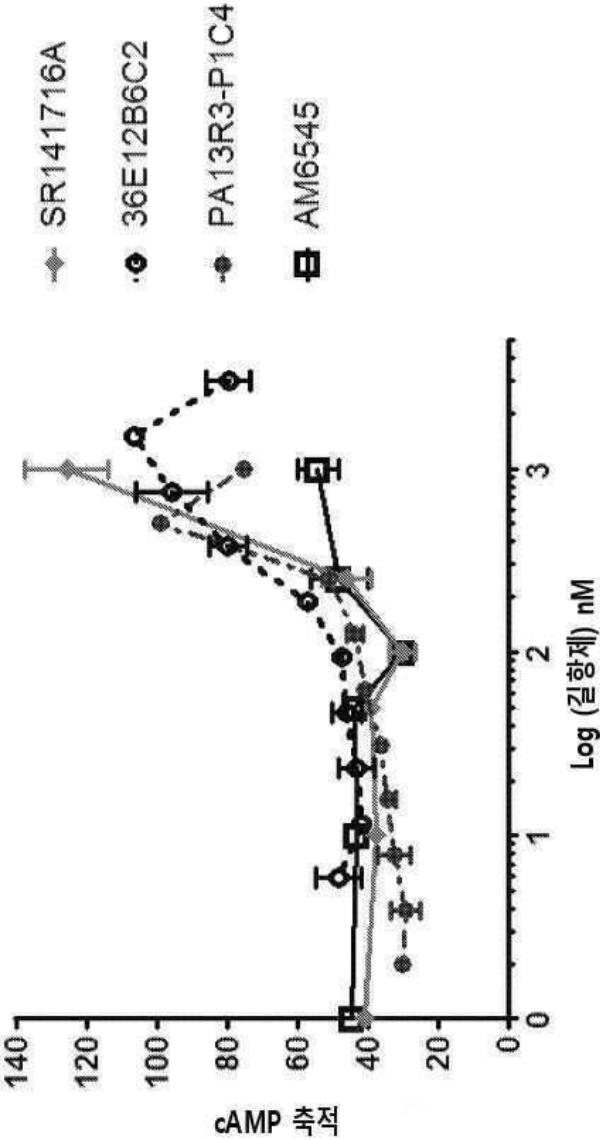


도면6d

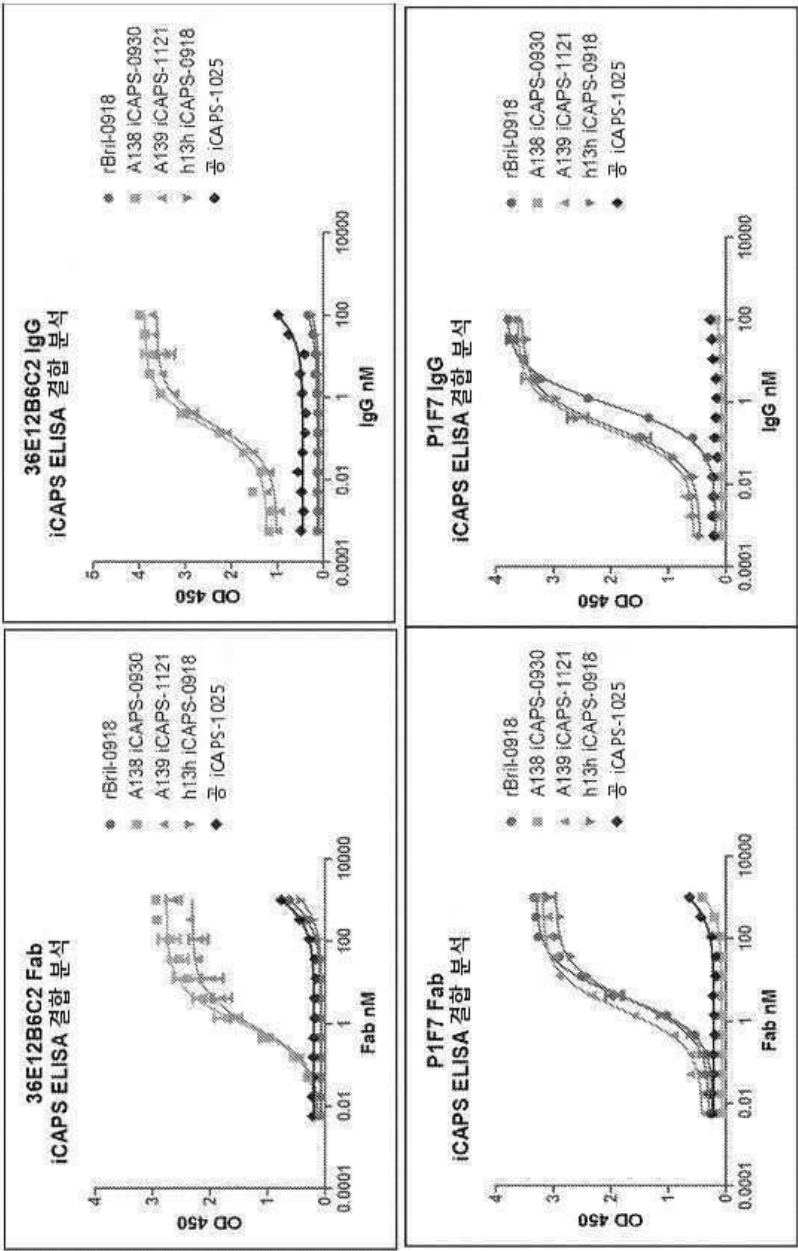




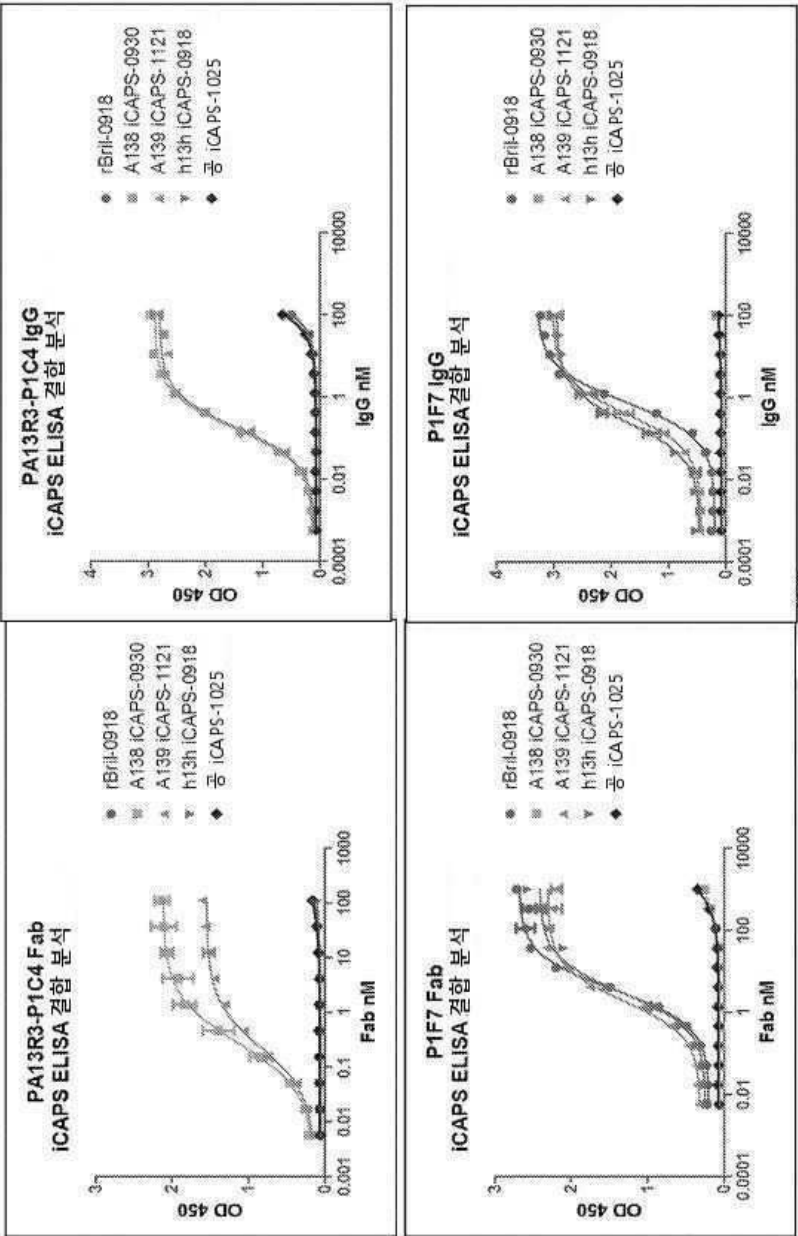
도면7



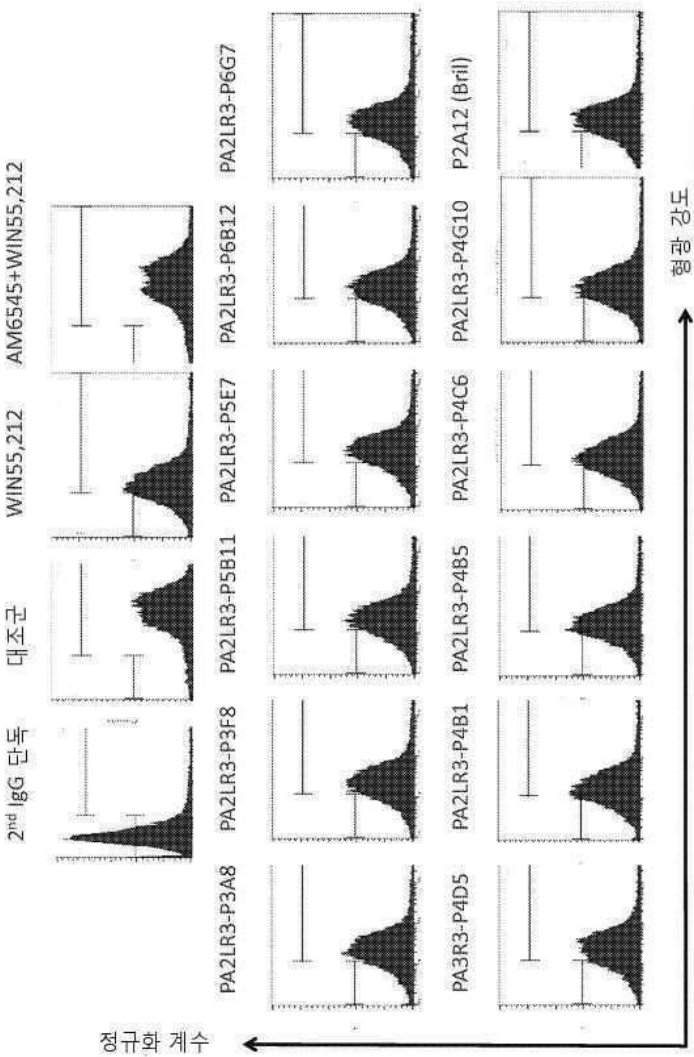
도면8a



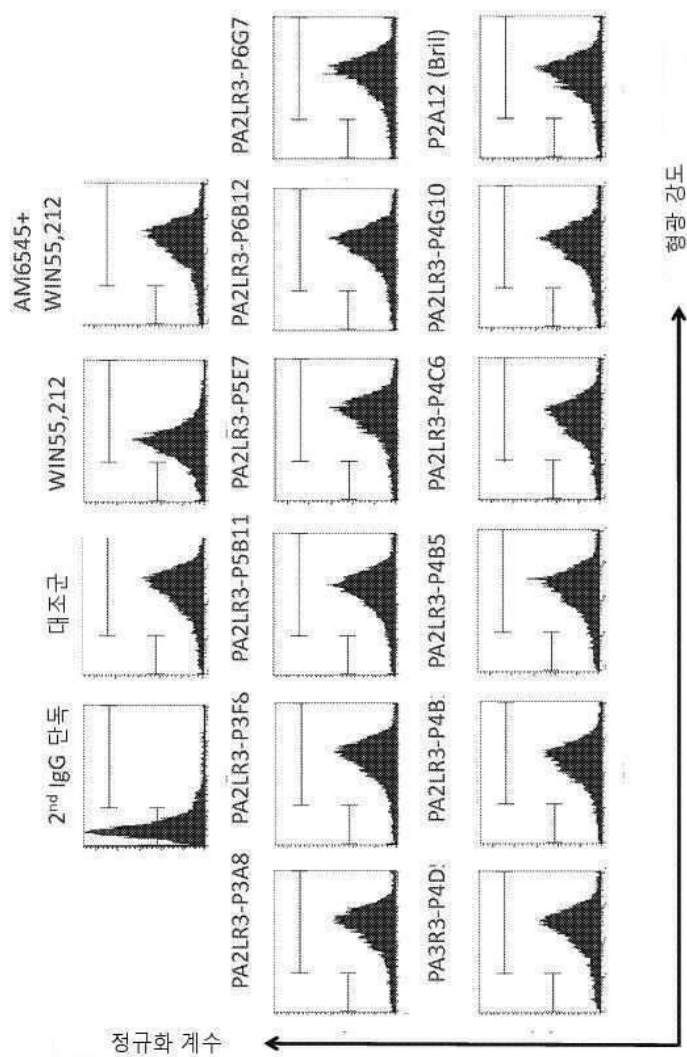
도면8b



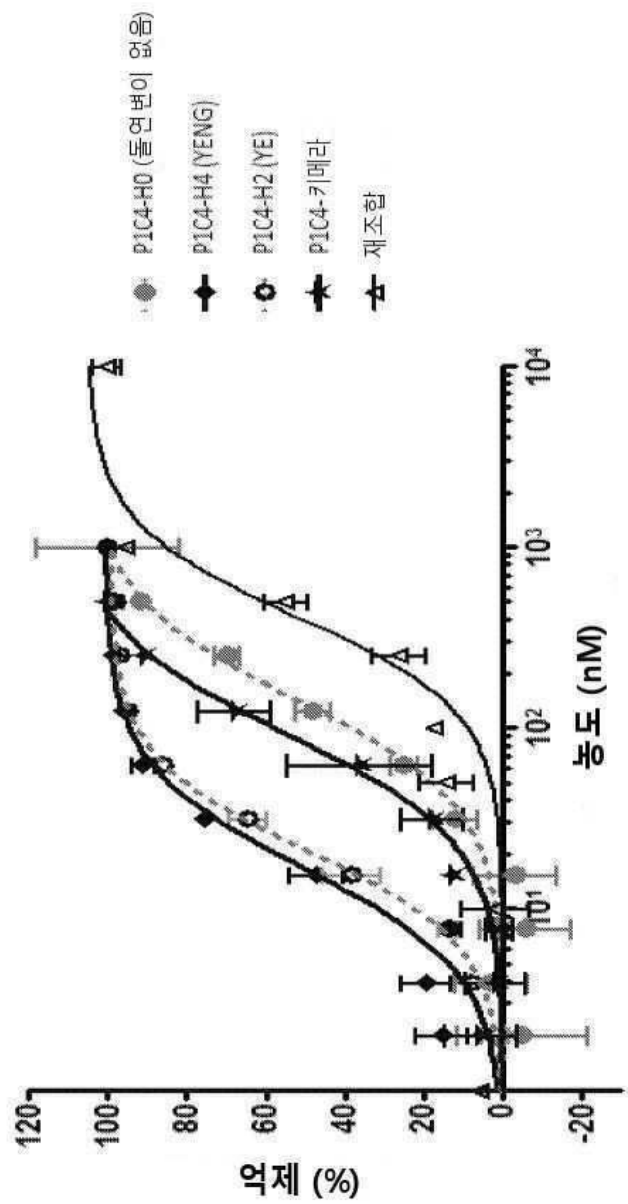
도면9a



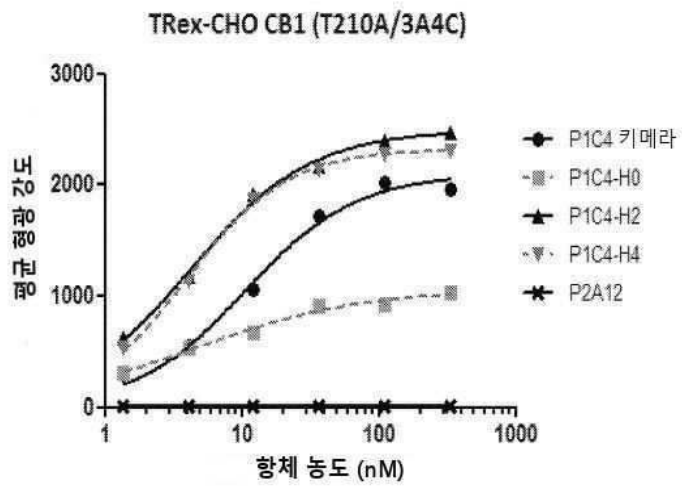
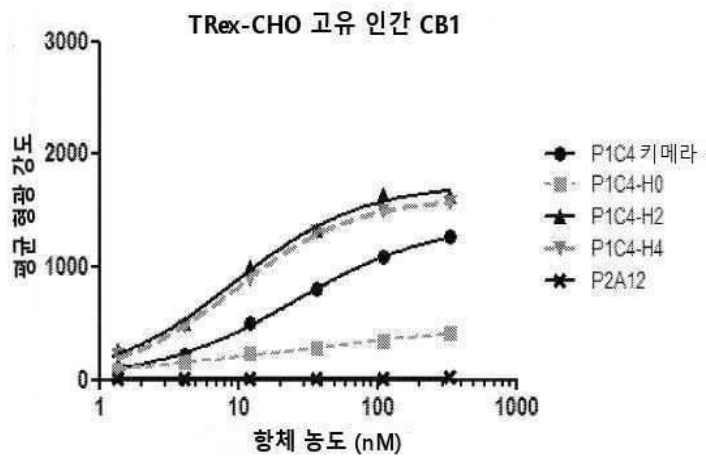
도면9b



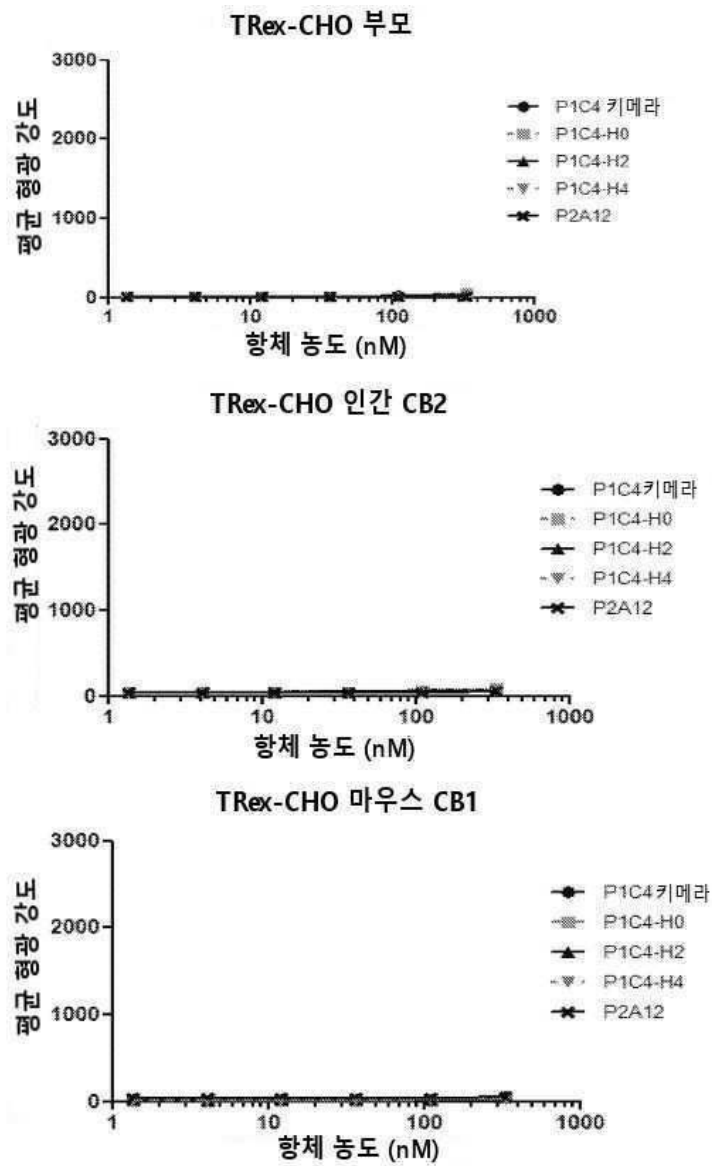
도면10



도면11a

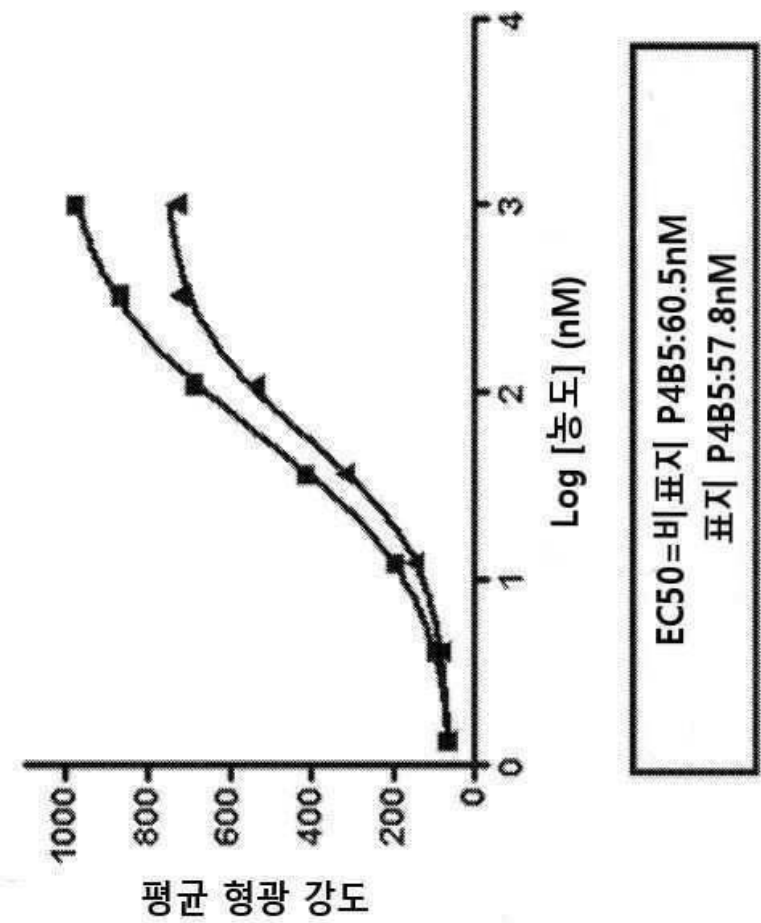


도면11b

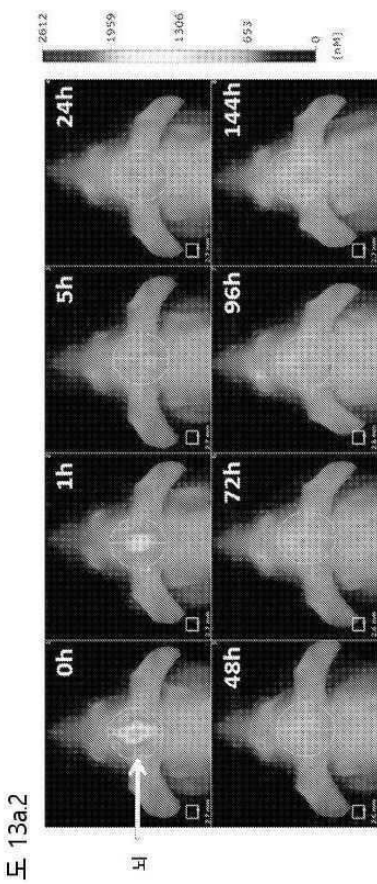
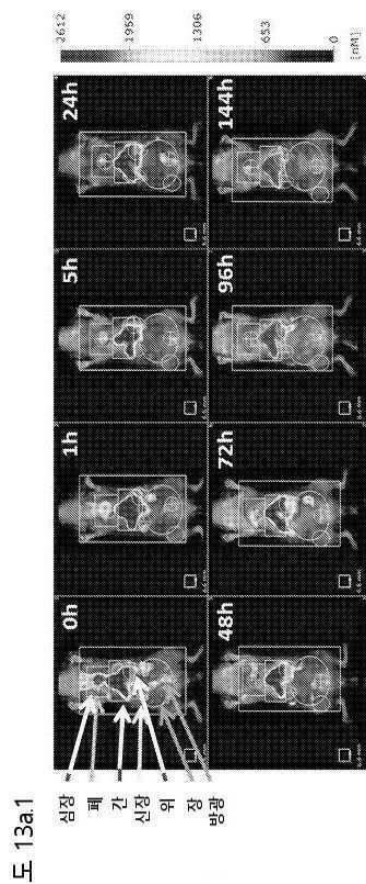




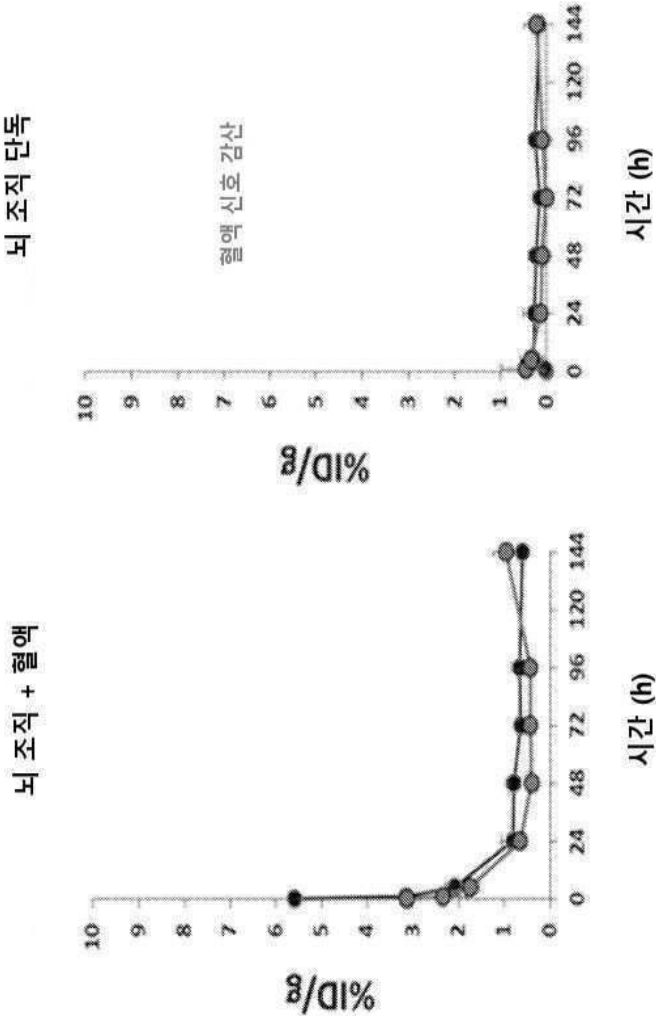
도면12



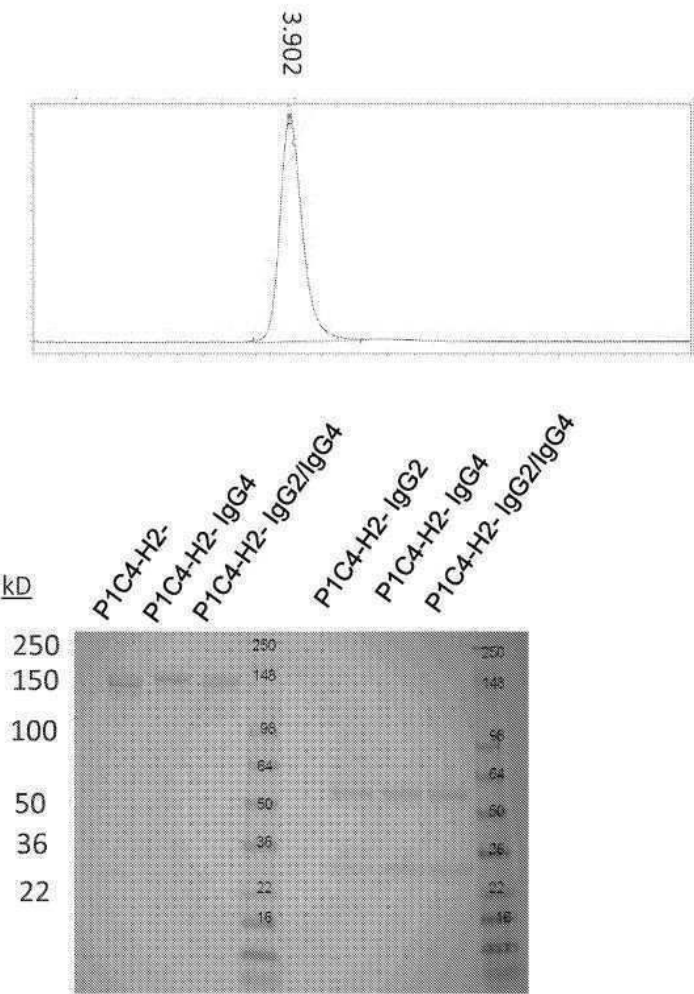
도면13a



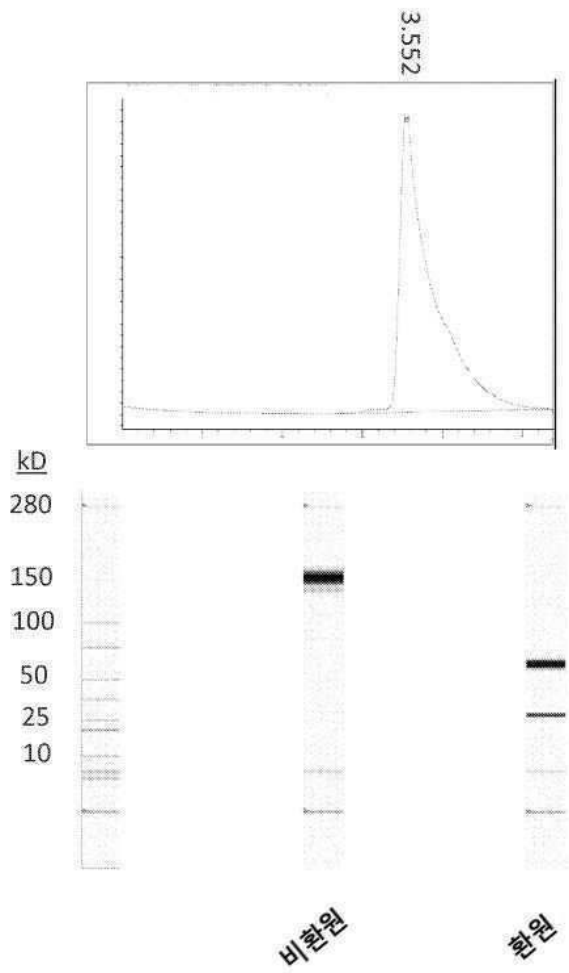
도면13b



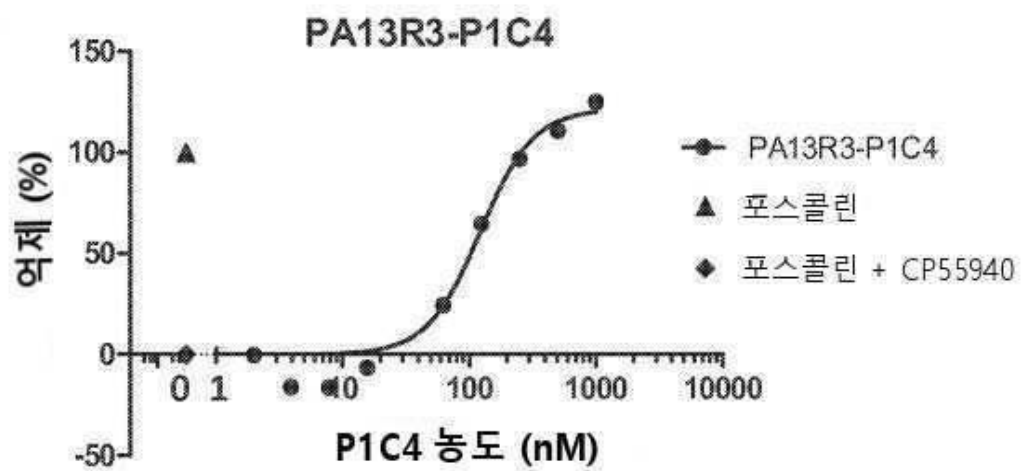
도면14a



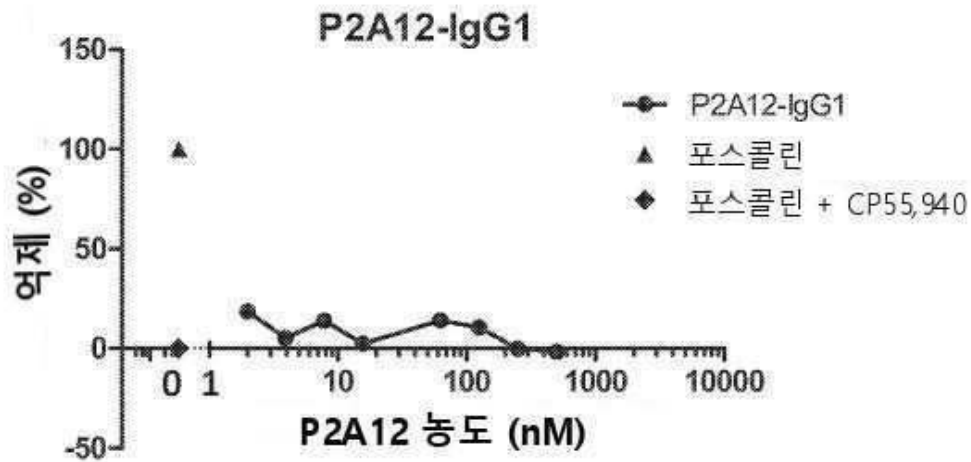
도면14b



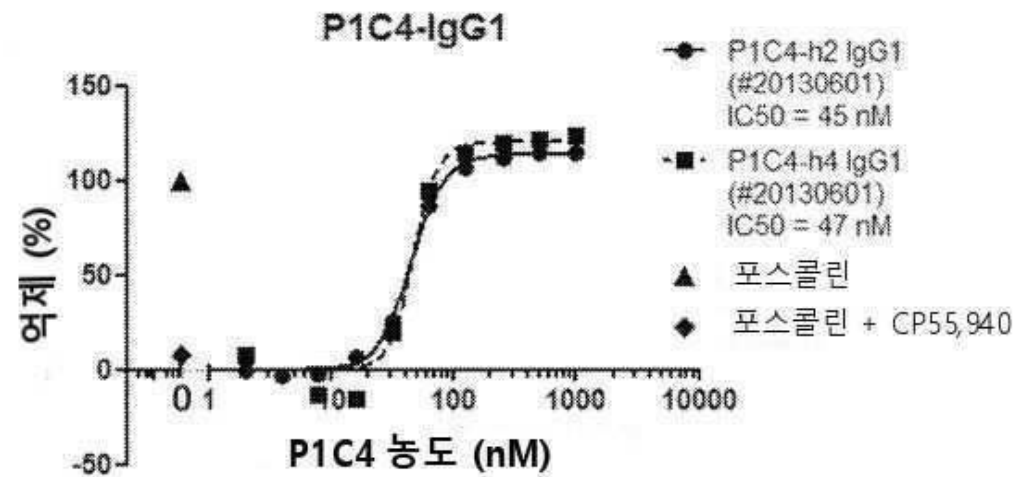
도면15a



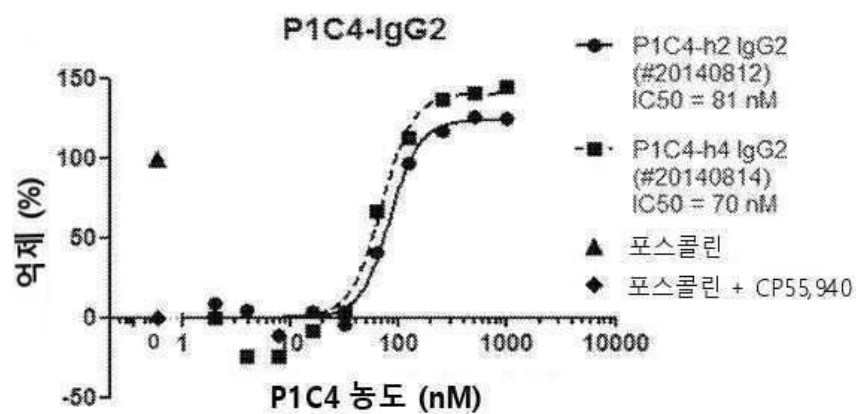
도면15b



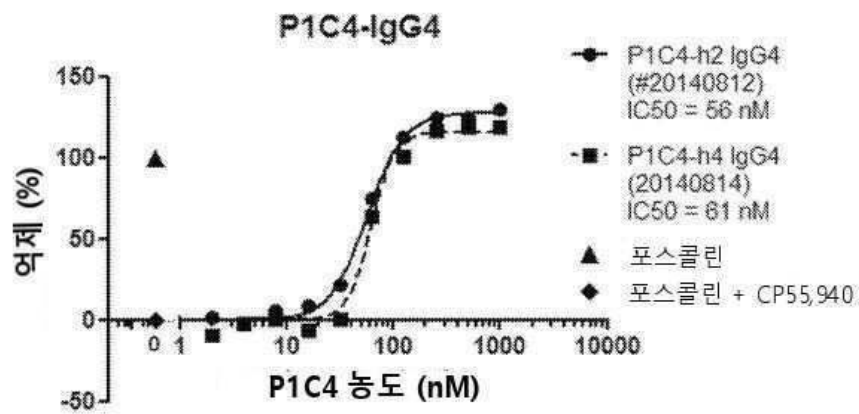
도면15c



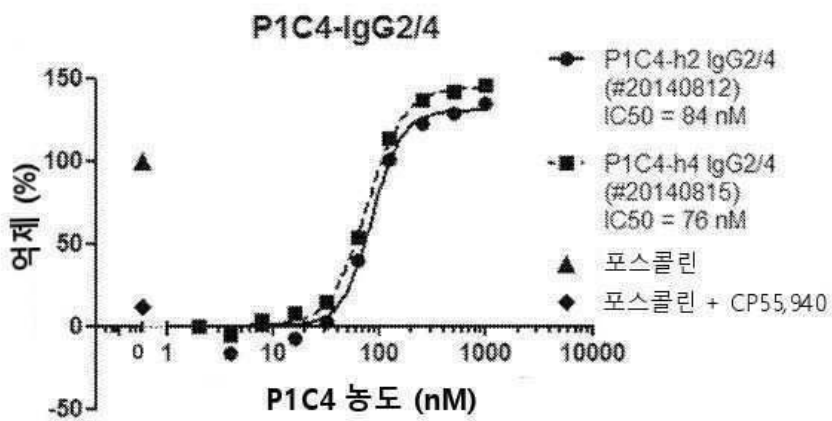
도면15d



도면15e

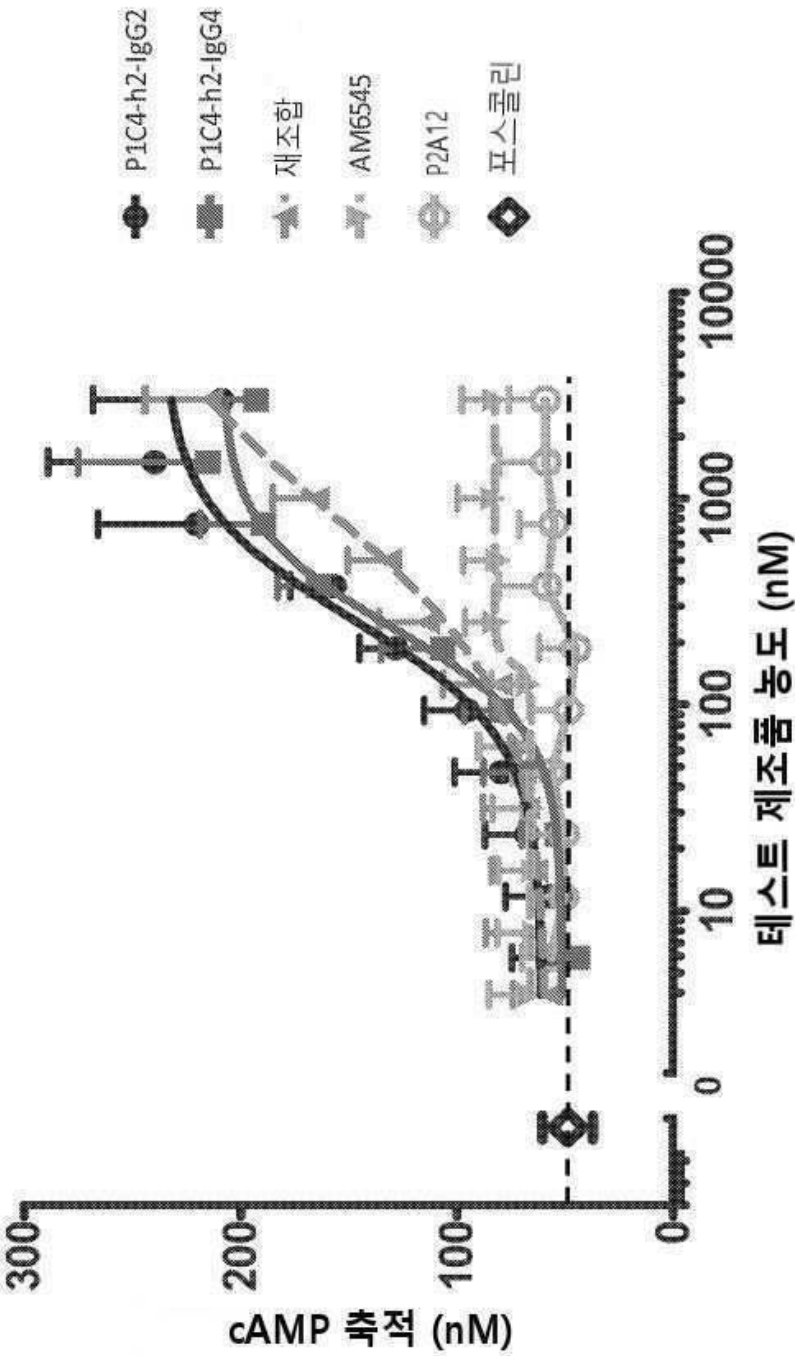


도면15f



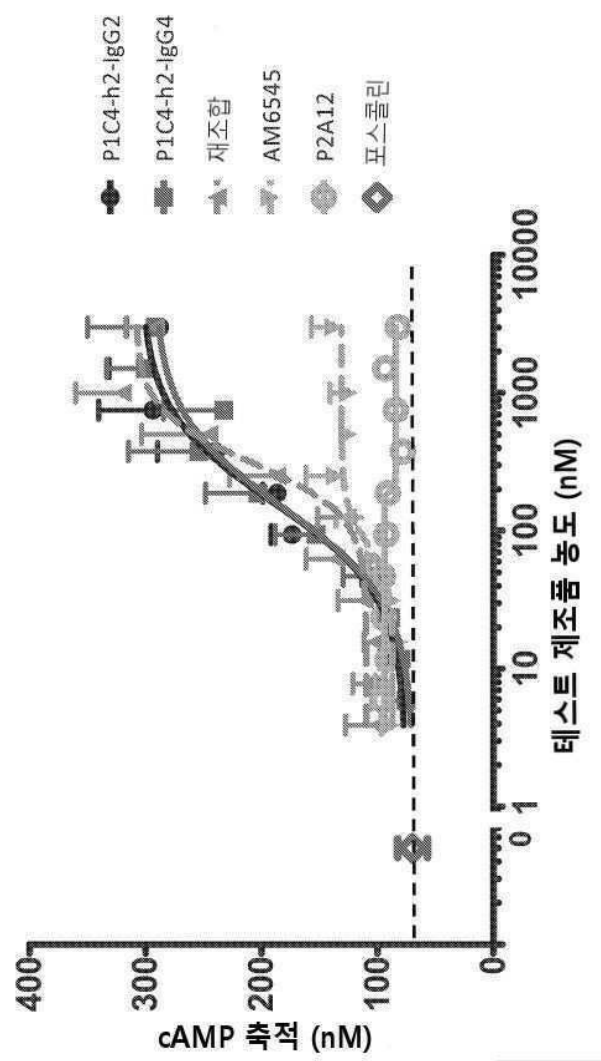


도면16a

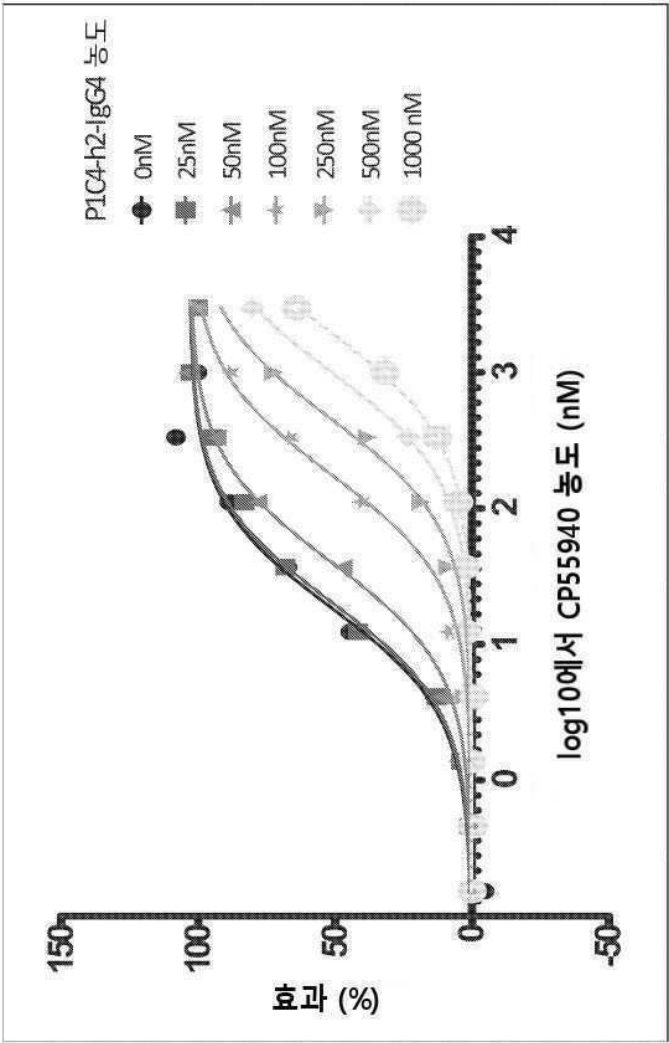




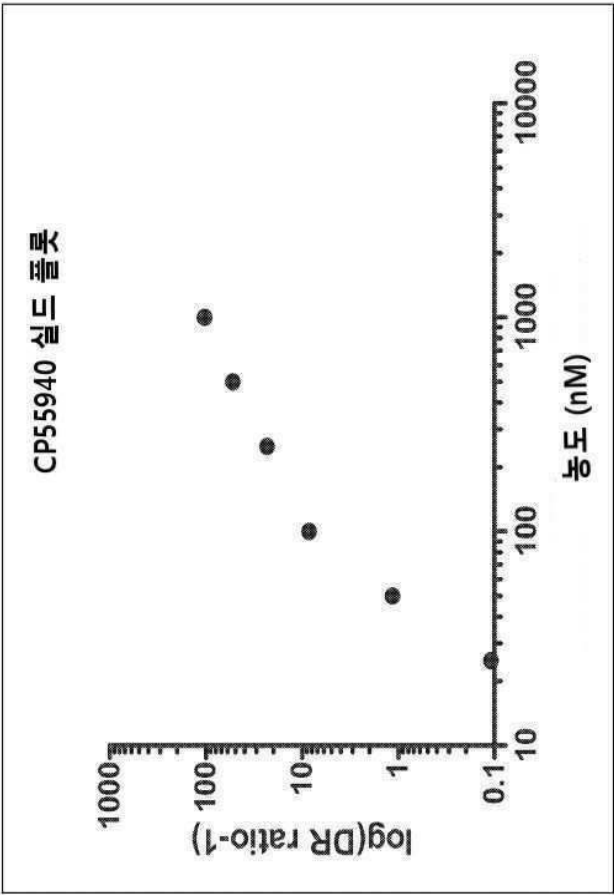
도면16b



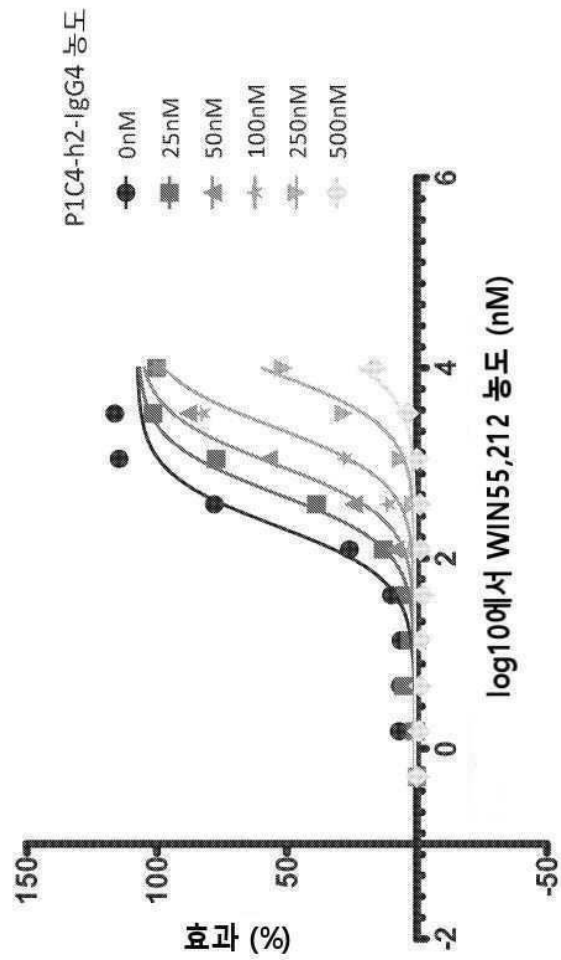
도면17a



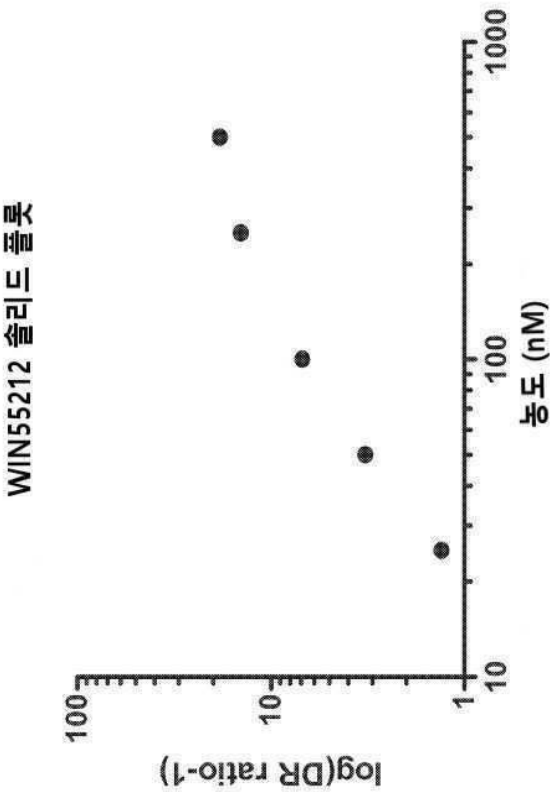
도면17b



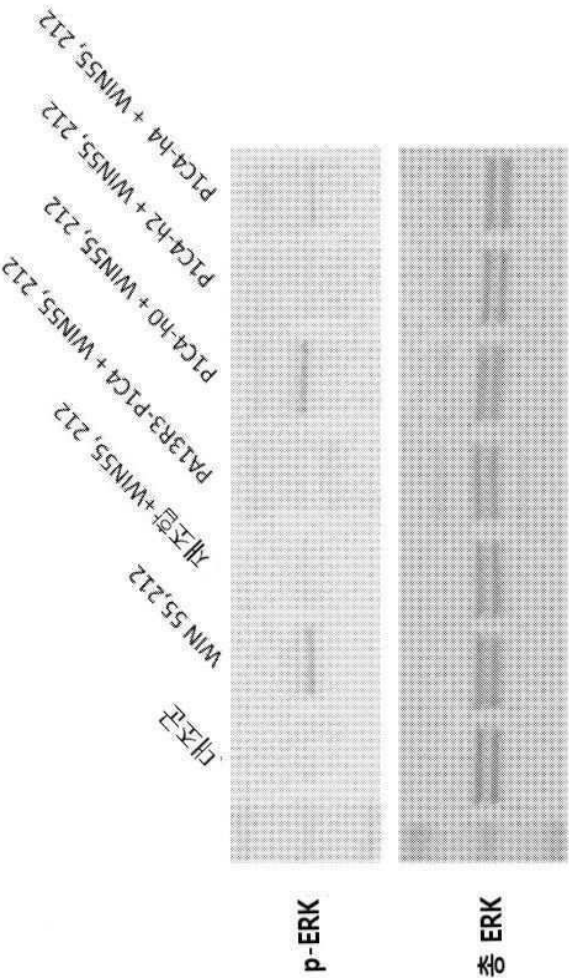
도면17c



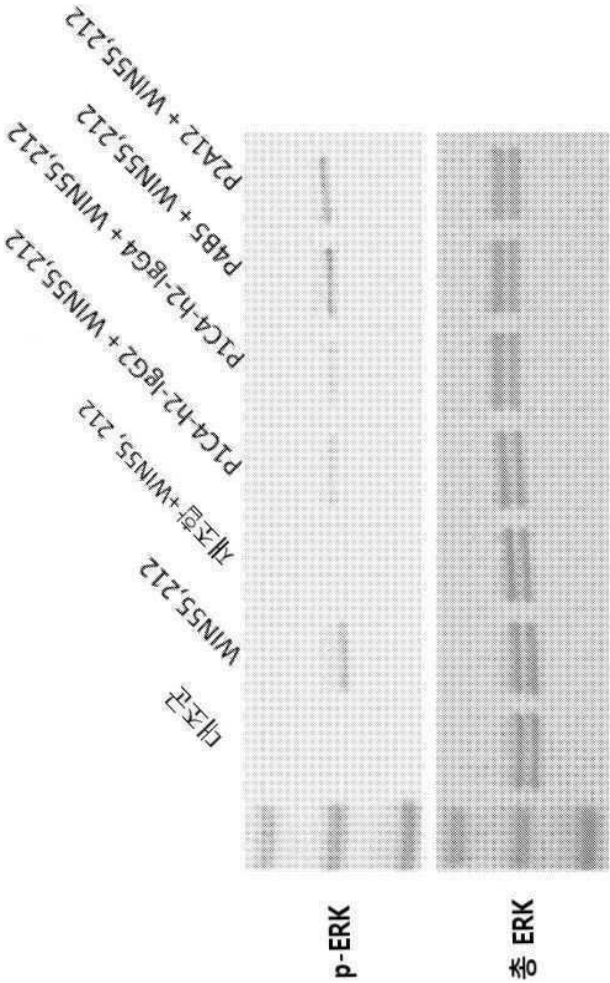
도면17d



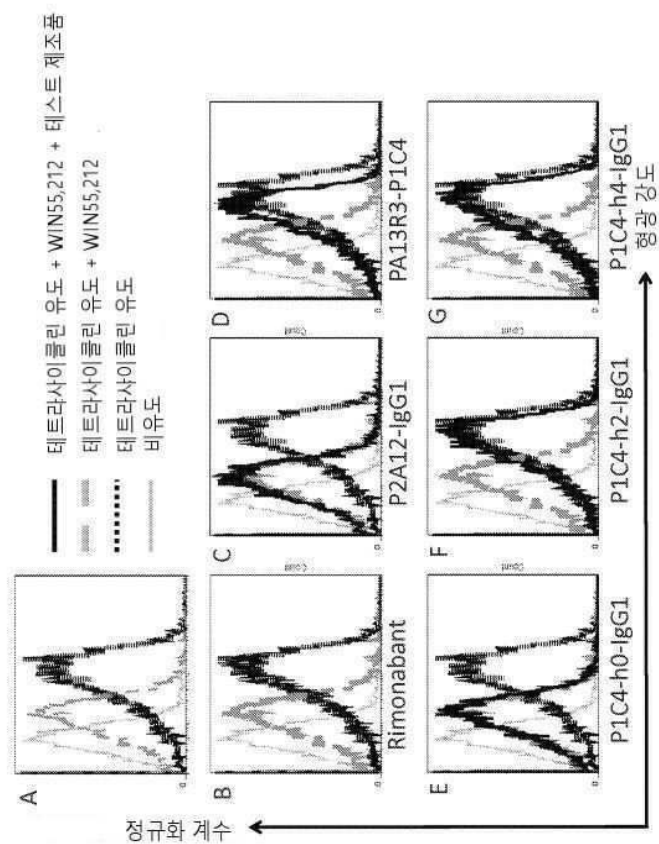
도면18a



도면18b

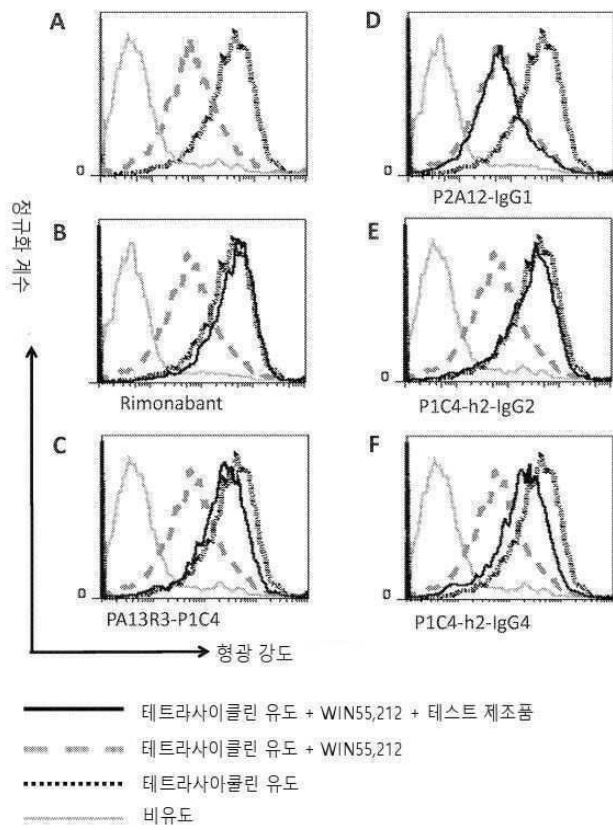


도면19a

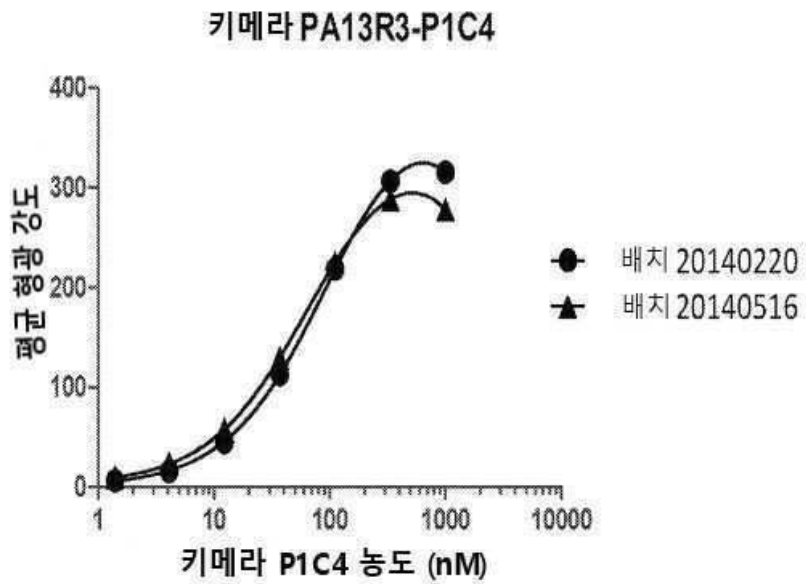




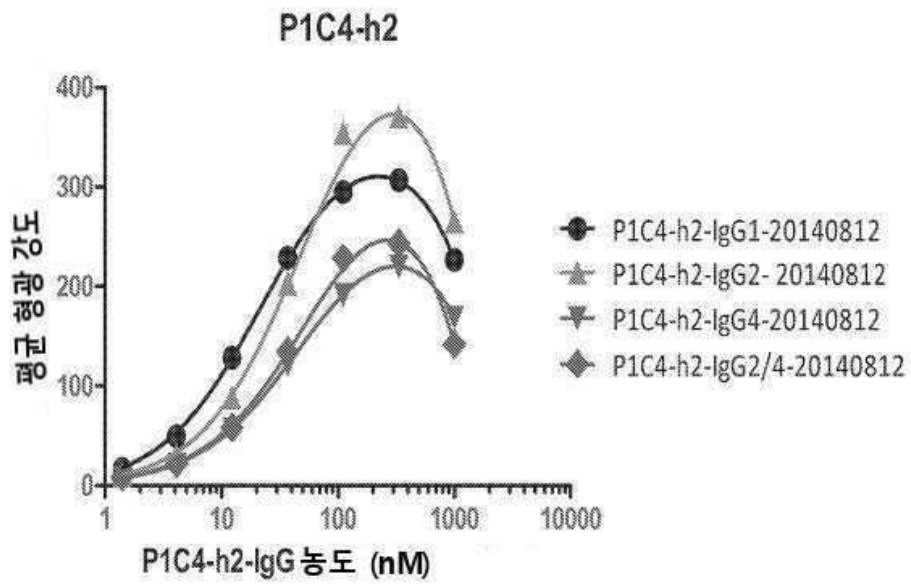
도면19b



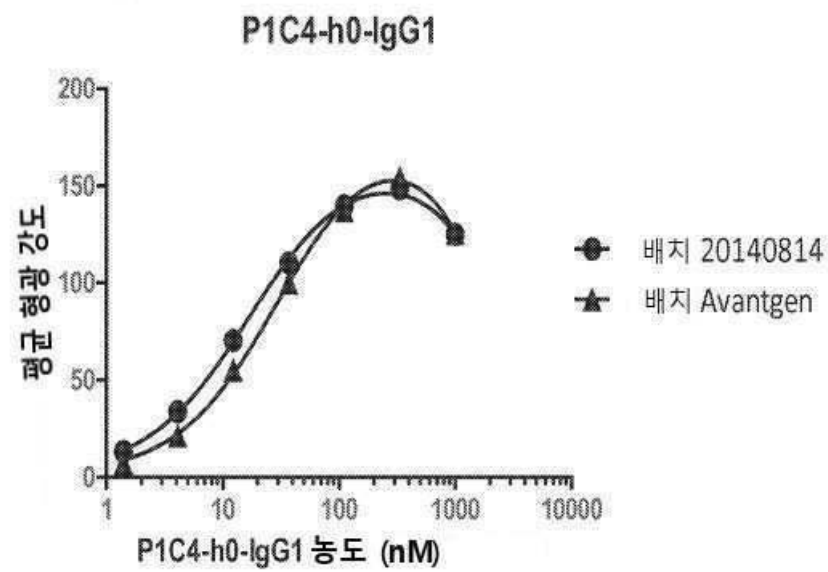
도면20a



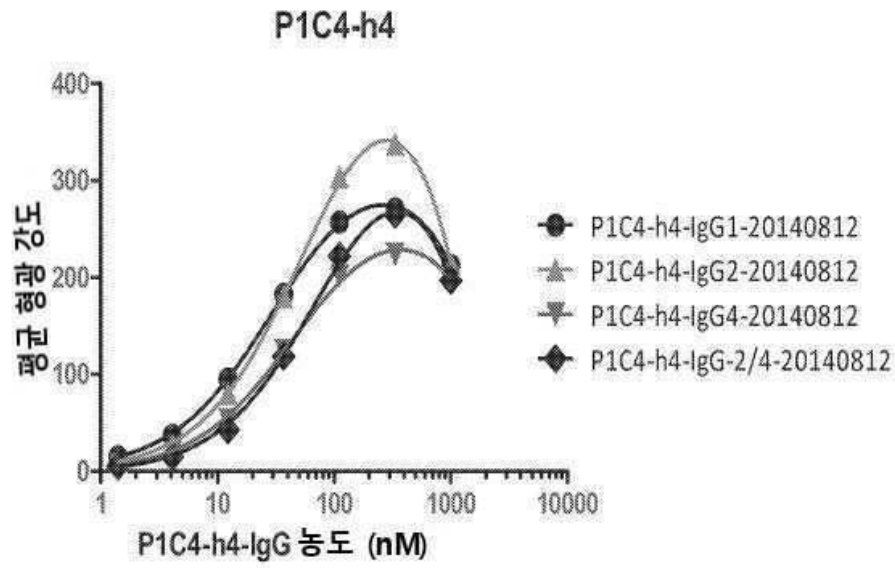
도면20b



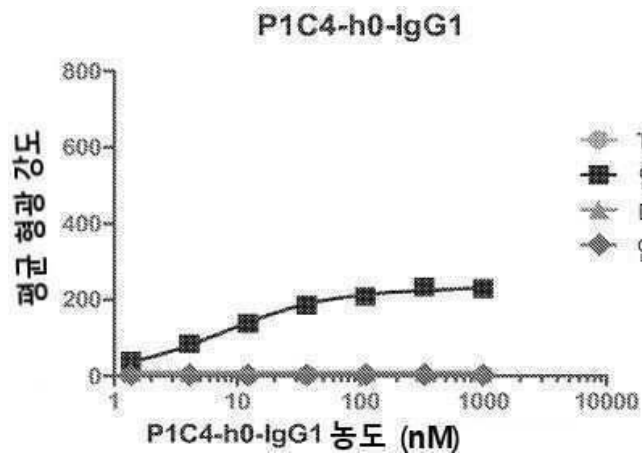
도면20c



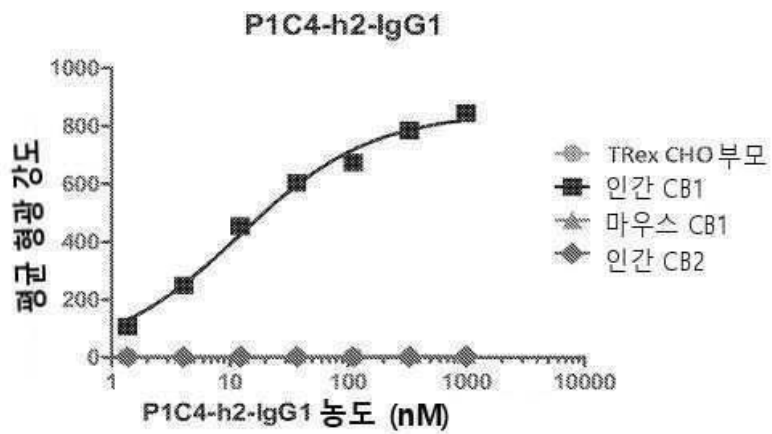
도면20d



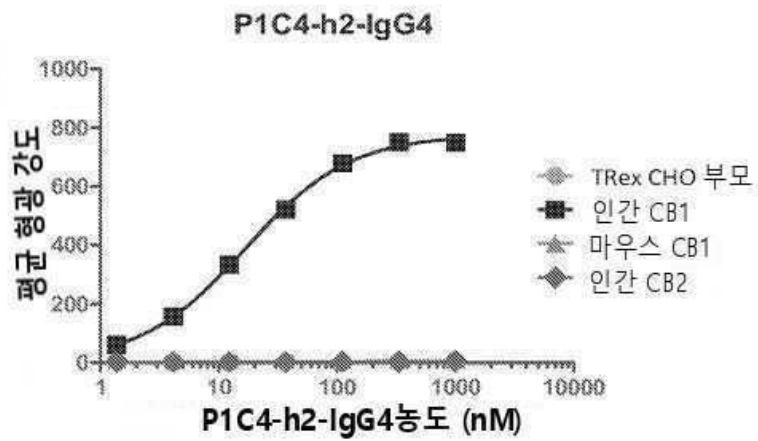
도면20e



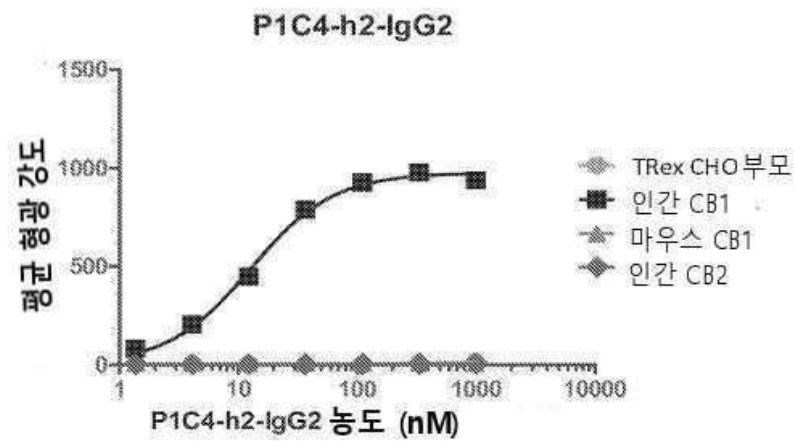
도면20f



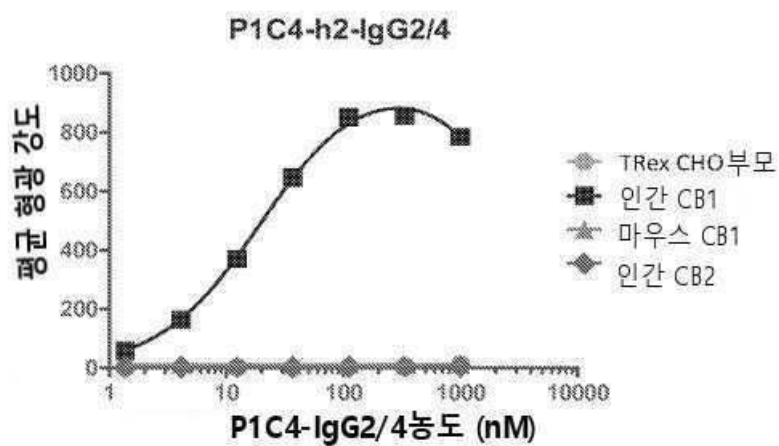
도면20g



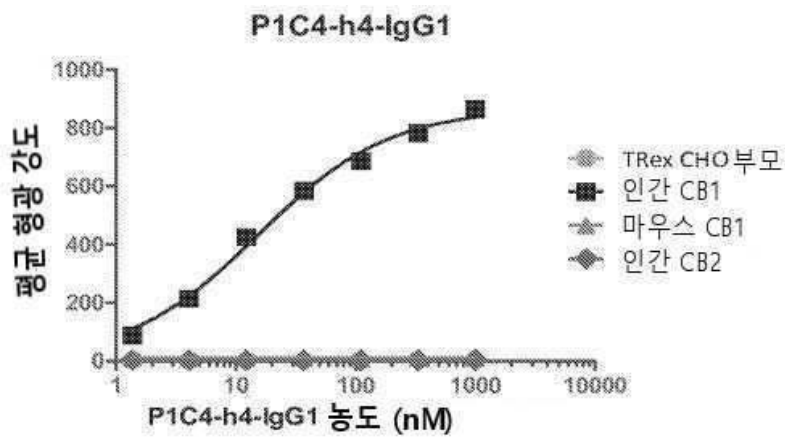
도면20h



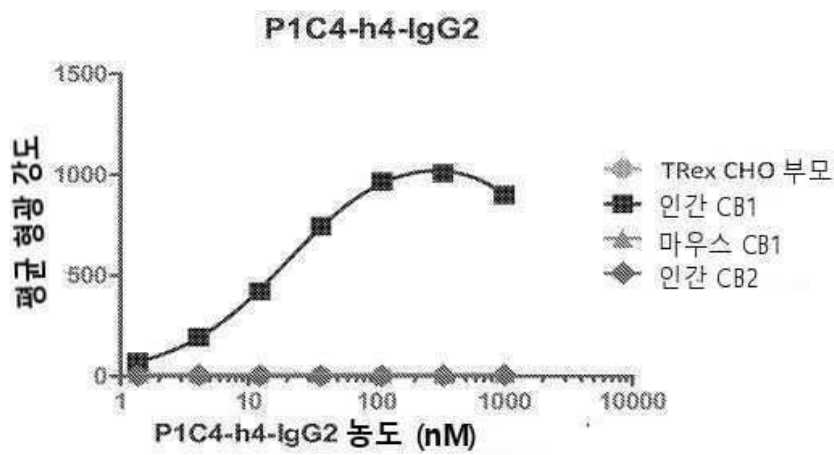
도면20i



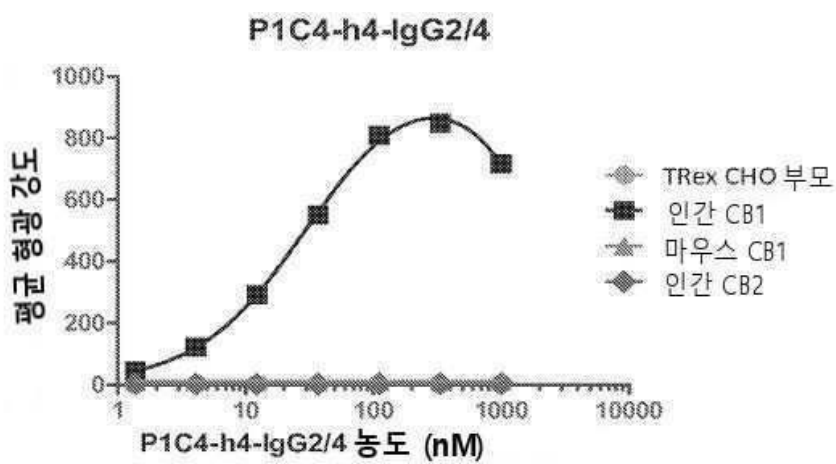
도면20j



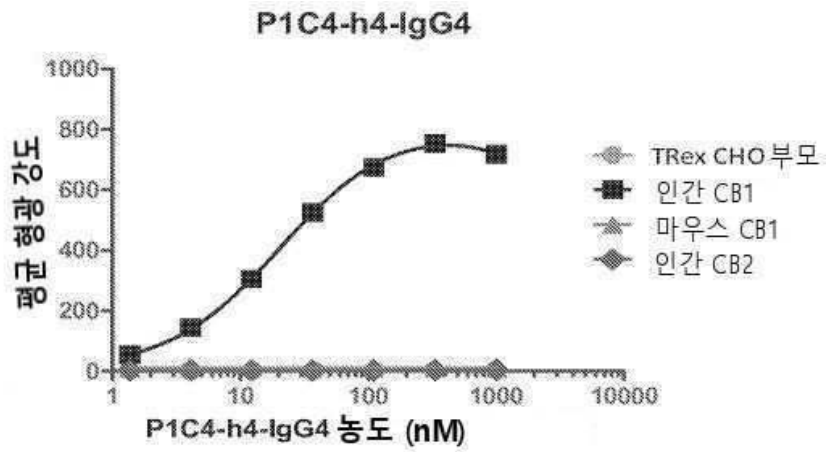
도면20k



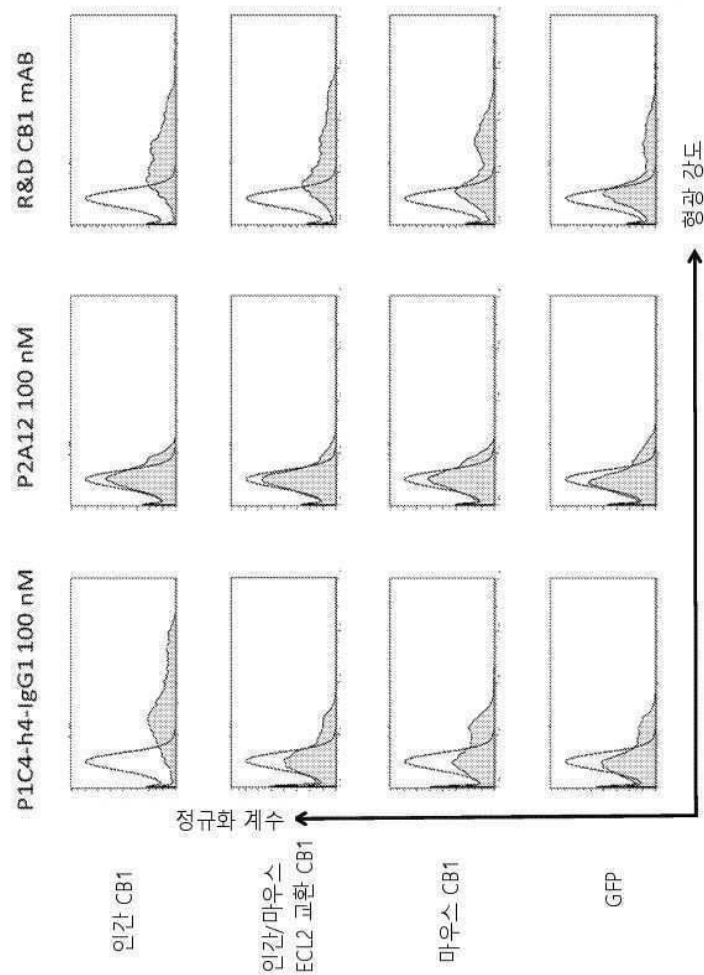
도면20l



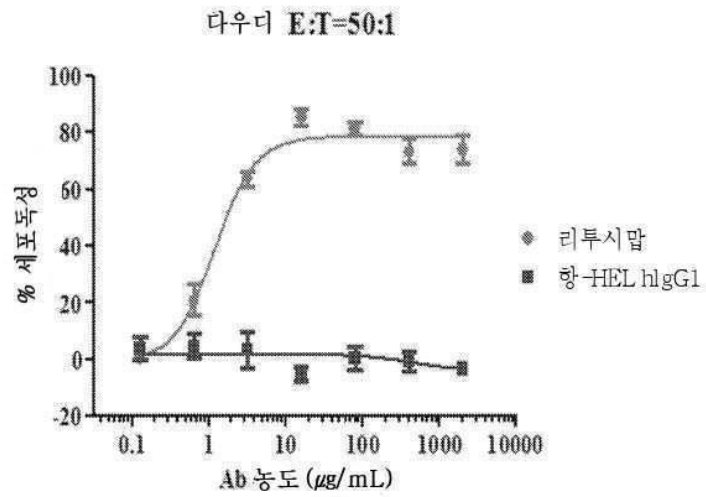
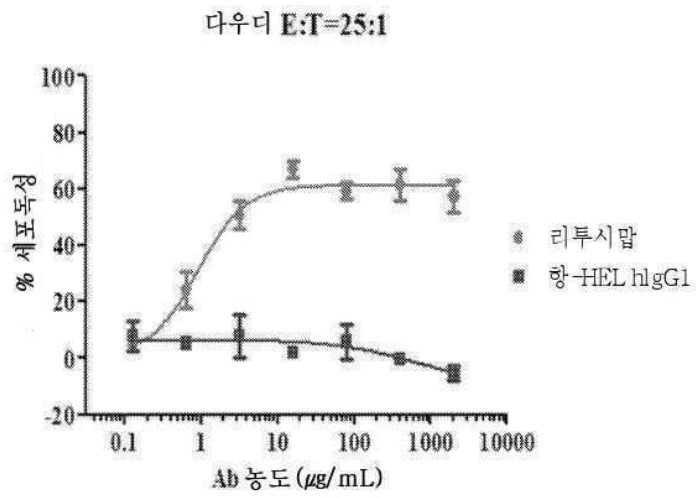
도면20m



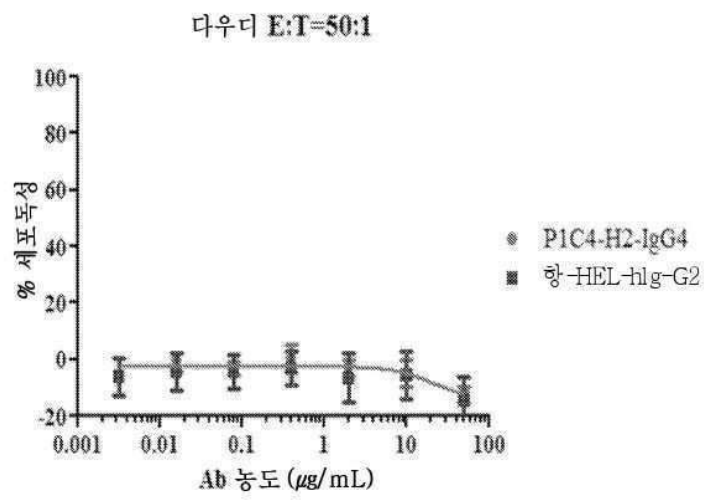
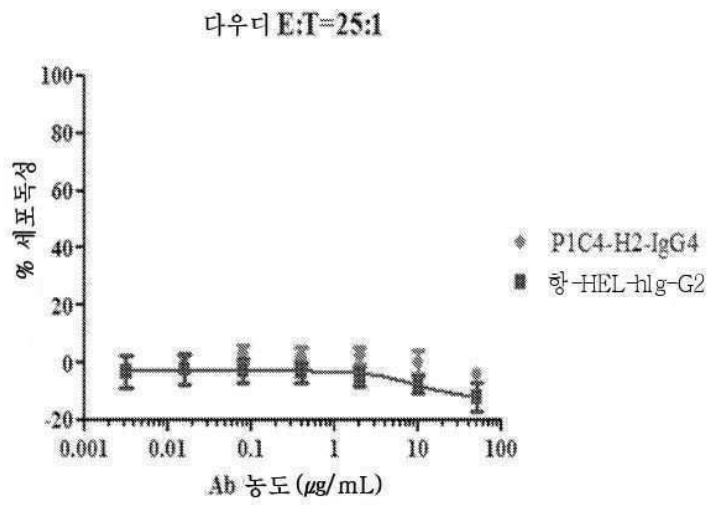
도면21



도면22a

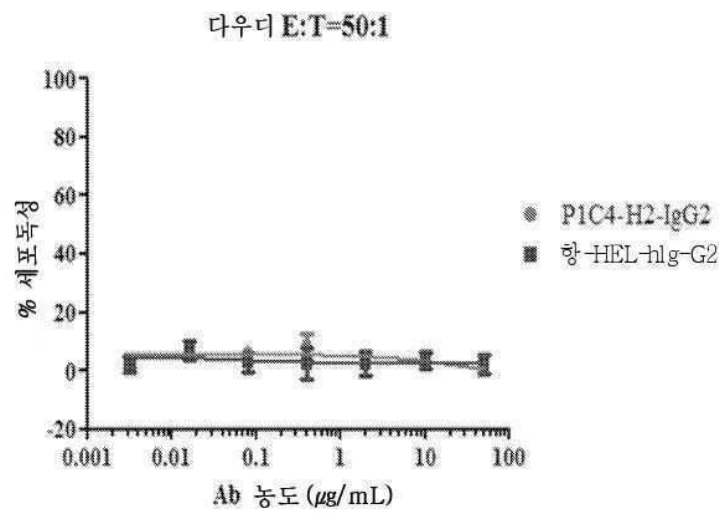
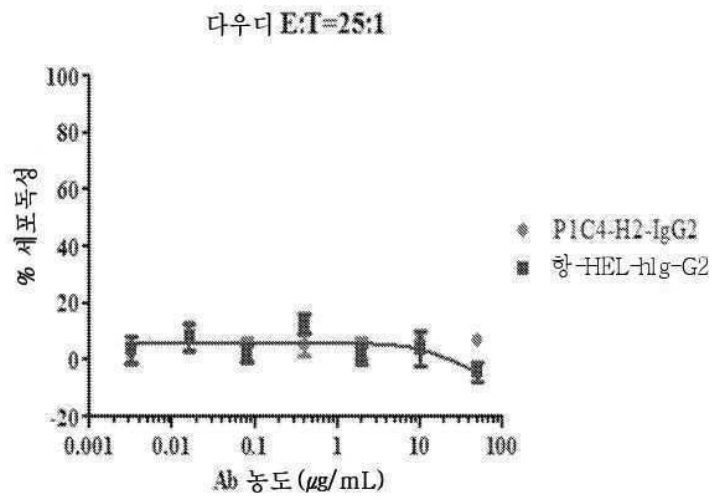


도면22b

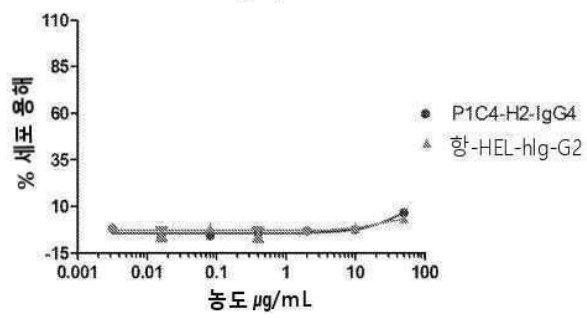
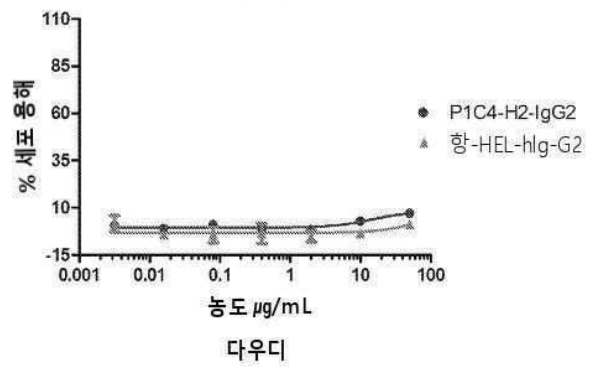
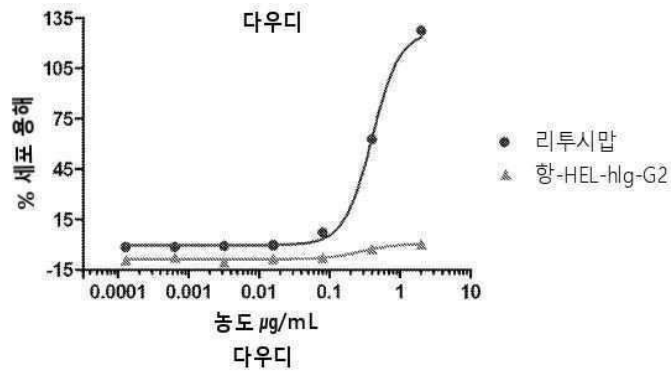




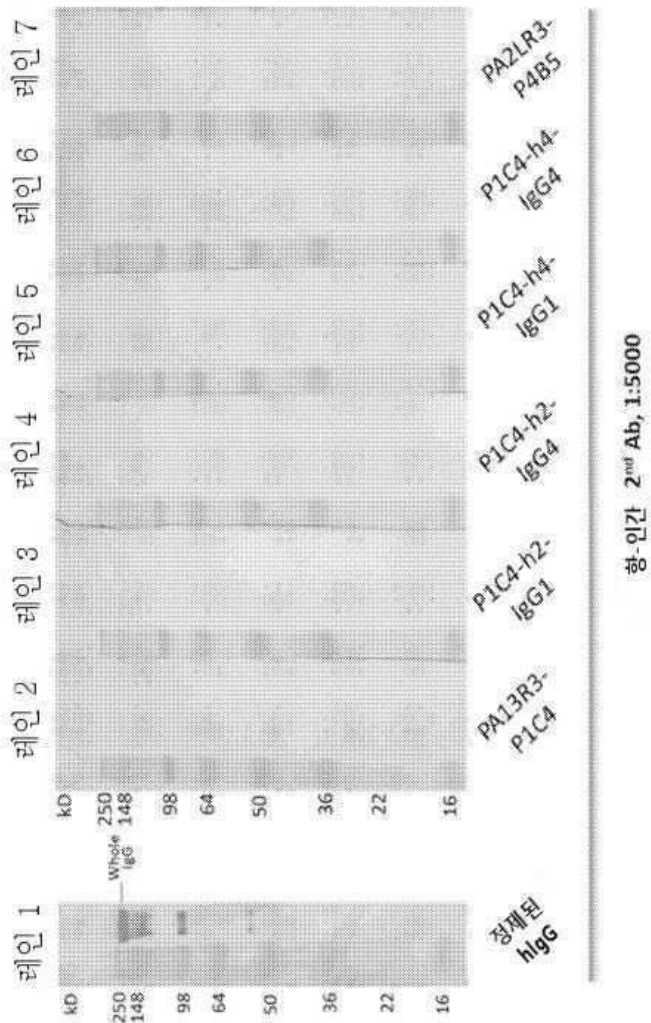
도면22c



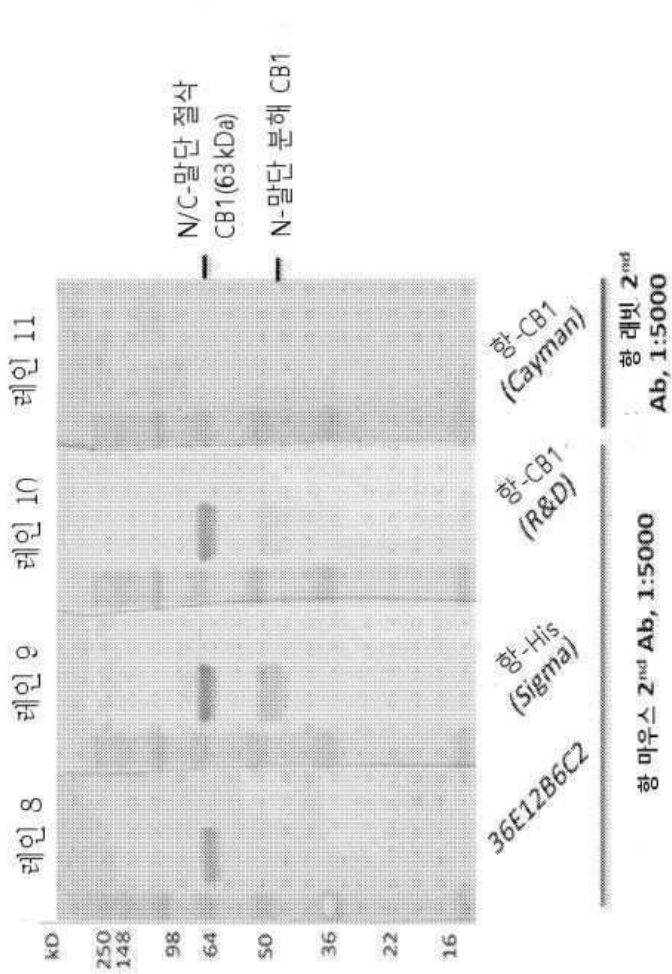
도면22d



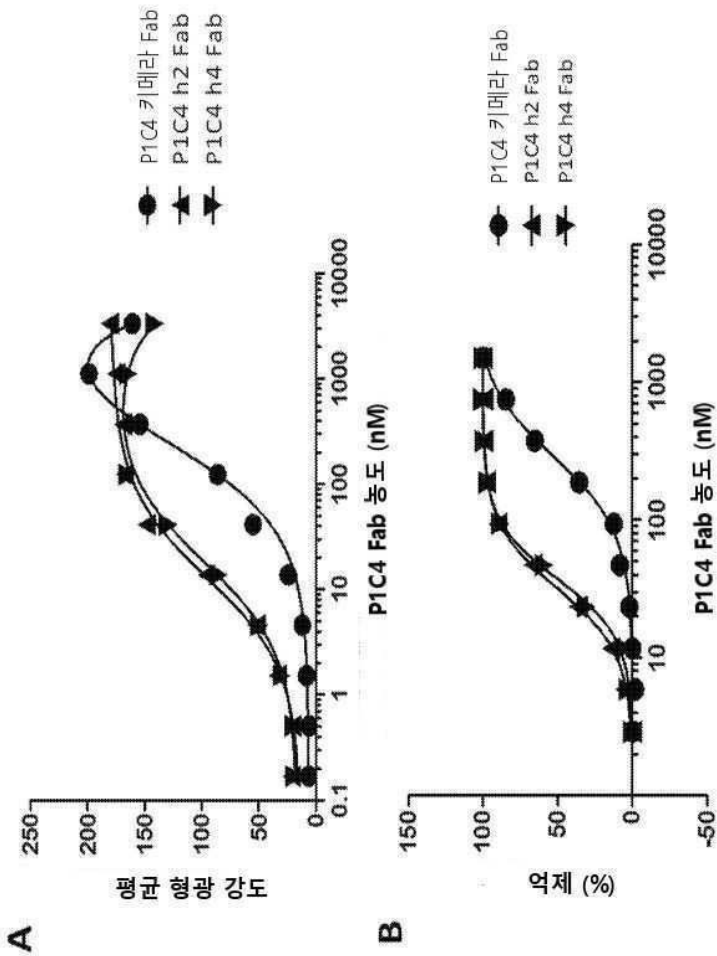
도면23a



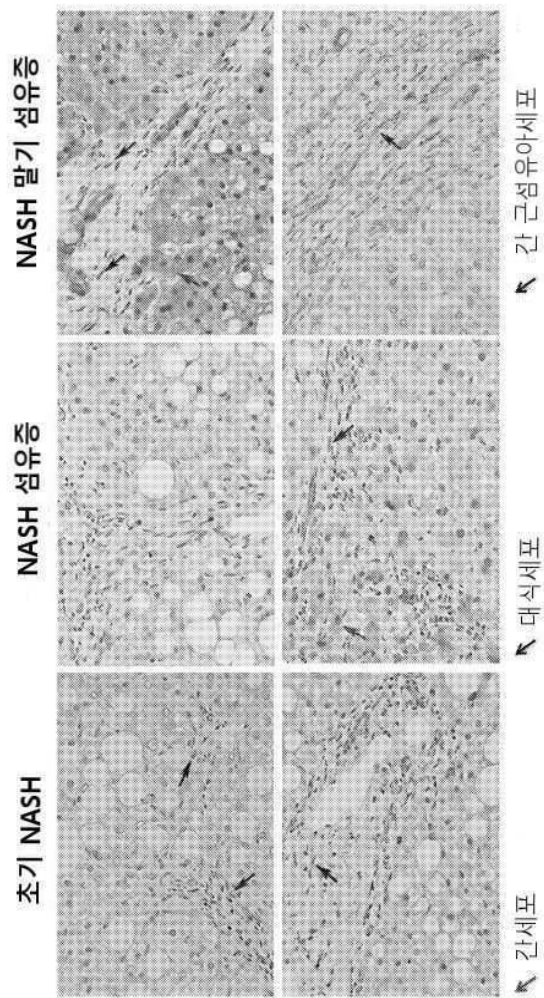
도면23b



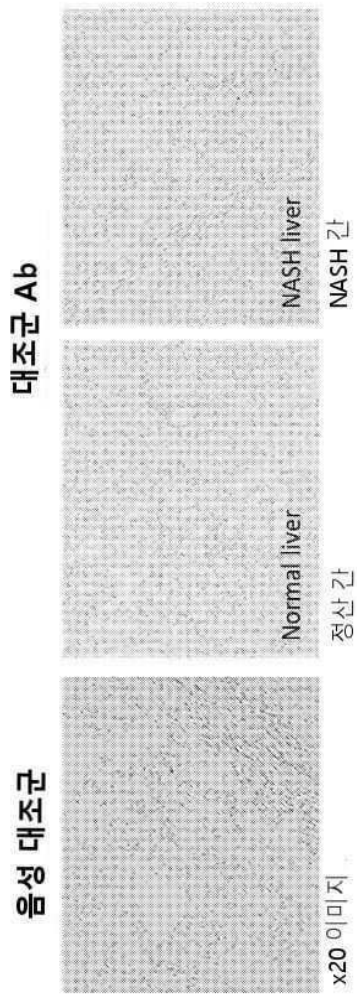
도면24



도면25

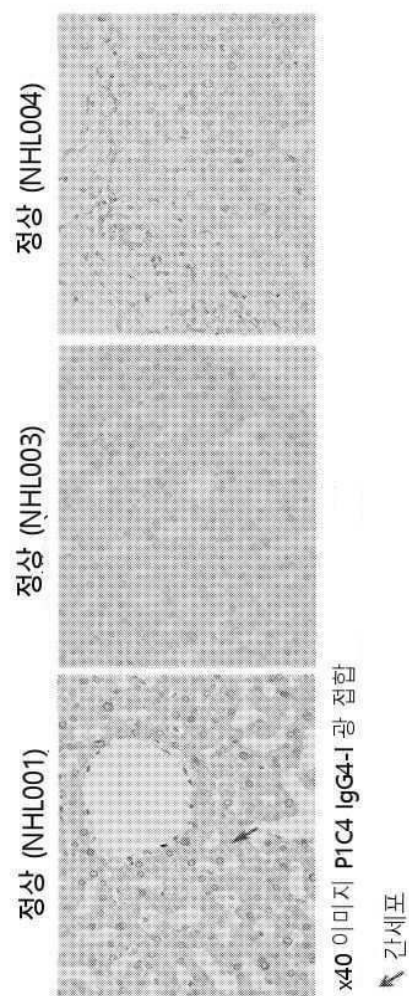


도면26

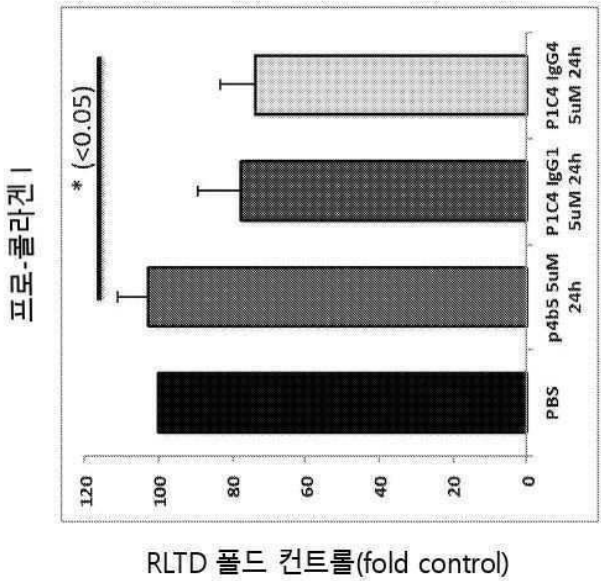




도면27

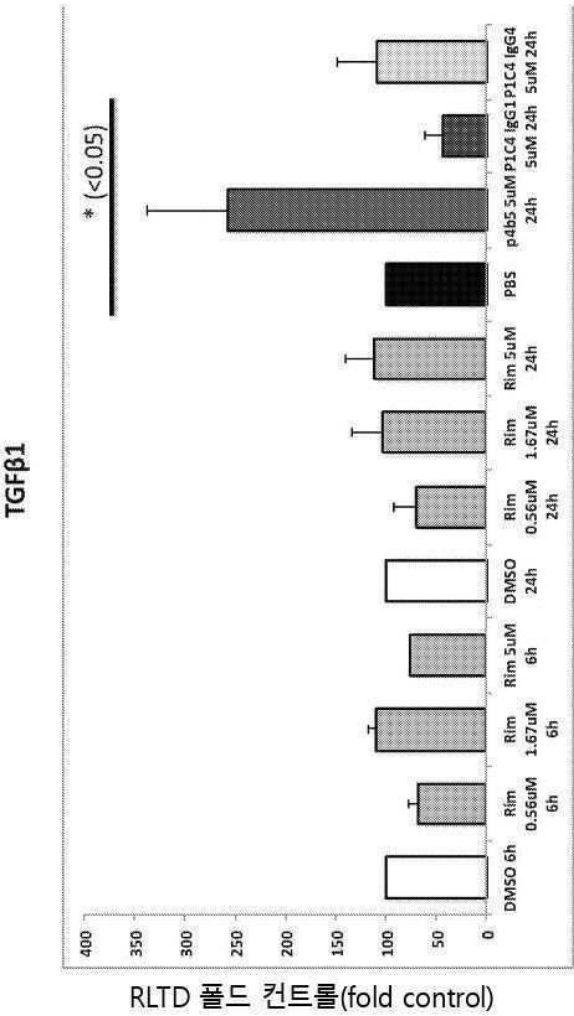


도면28

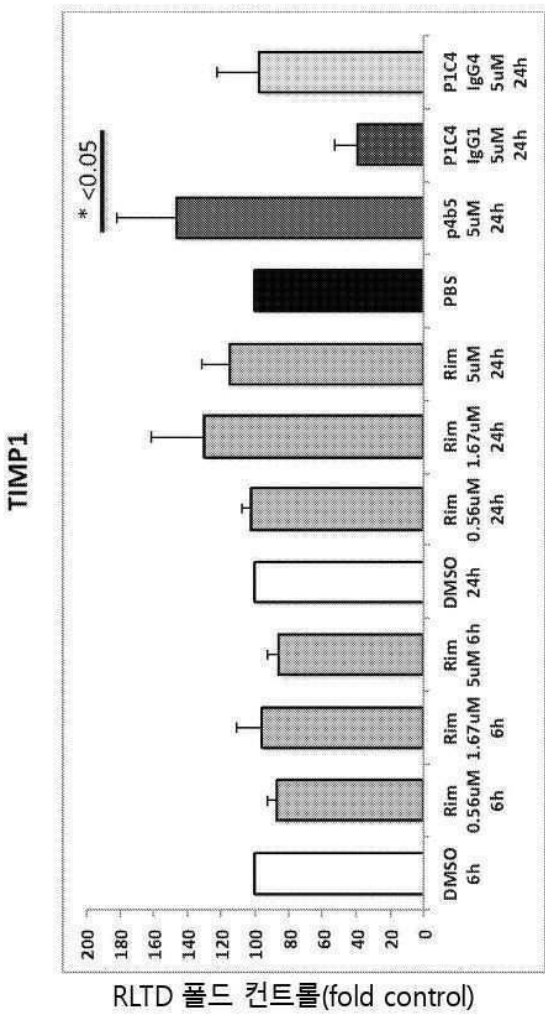




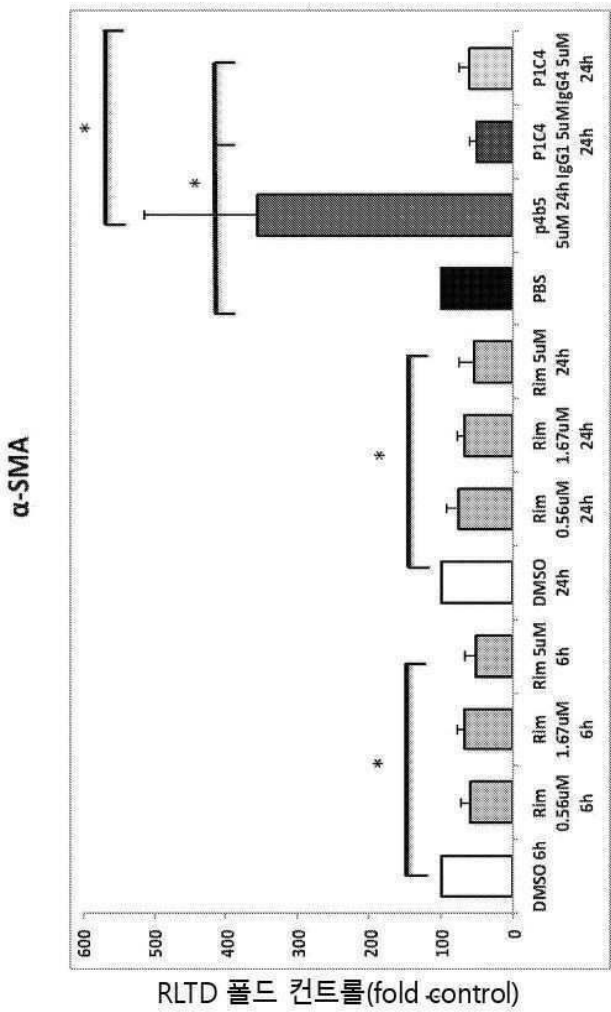
도면29



도면30



도면31



서열목록

SEQUENCE LISTING

- <110> RuiYi, Inc.  
KRETZ-ROMMEL, Anke  
SHI, Lei  
FERRINI, Roger  
YANG, Teddy  
Xu, Fei  
CAMPION, Brian
- <120> ANTIBODIES THAT BIND HUMAN CANNABINOID 1 (CB1) RECEPTOR
- <130> 15-343-W03
- <150> PCT/CN2014/074199
- <151> 2014-03-27

<150> PCT/CN2014/081797

<151> 2014-07-08

<160> 827

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3-P1C4 Heavy chain variable region

<400> 1

```

gaggtccagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggctctc agtgaagatt      60
tcctgcaagg ctcttggtta tgaattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg      120
cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga aactaagtac      180
aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccaa cacagcctat      240
atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcccat      300
ggtaactacc ttcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a                 351

```

<210> 2

<211> 117

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3-P1C4 Heavy chain variable region

<400> 2

```

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

          50           55           60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65           70           75           80

```

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

115

<210

> 3

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3-P1C4 Heavy chain constant region

<400> 3

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg   | 60  |
| ggcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca | 120 |
| tggaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtctgtcct acagtcctca  | 180 |
| ggactctact ccttcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc   | 240 |
| tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc   | 300 |
| aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cttgggggga    | 360 |
| ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatct ccggaccctt     | 420 |
| gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg   | 480 |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac   | 540 |
| agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcttcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag  | 600 |
| gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc    | 660 |
| aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag    | 720 |
| ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc  | 780 |
| gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg   | 840 |
| ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg   | 900 |
| cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg    | 960 |
| cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                | 993 |

<210> 4

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3-P1C4 Heavy chain constant region

<400> 4

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

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

<210> 5

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3-P1C4 Light chain variable region

<400> 5

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gatattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctaggga acgggtcacc   | 60  |
| atgacctgca ctgccagtc aagtgtagt tccagttact tgcactggtc ccagcagaag   | 120 |
| ccaggatcct cccccaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca  | 180 |
| gctcgcttca gtggcagtg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag  | 240 |
| gtggaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcacc gttccccacc cacgttcggt | 300 |
| gctgggacca agctggagct gaaa                                        | 324 |

<210> 6

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3-P1C4 Light chain variable region

<400> 6

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

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

<210> 7

<211

> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3-P1C4 Light chain constant region

<400> 7

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct  | 60  |
| ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag | 120 |
| tggaagggtg ataacgcctt ccaatcggtt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac | 180 |
| agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc acctgacgc tgagcaaagc agactacgag  | 240 |
| aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag | 300 |
| agcttcaaca ggggagagtg ttaa                                        | 324 |

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3-P1C4 Light chain constant region

<400> 8



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 Leu  
                     85                      90                      95  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                     100                      105

<210> 9

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 36E12B6C2 Heavy chain variable region

<400> 9

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| caggttcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt | 60  |
| tcctgcaagg cttctggcta tgaattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg | 120 |
| cctggacagg gtcttcagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga tactaactac | 180 |
| aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac | 240 |
| atgcacctca ccagcctaac gtctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgggg | 300 |
| ggtaaccctt ttgttttctg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a          | 351 |

<210> 10

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 36E12B6C2 Heavy chain variable region

<400> 10

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 Glu Phe Ser Tyr Tyr  
                     20                      25                      30  
 Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Ile  
                     35                      40                      45

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

Val Thr Val Ser Ala  
                     115

<210> 11

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 36E12B6C2 Heavy chain constant region

<400> 11

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg  | 60  |
| ggcacagcgg cctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtca   | 120 |
| tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtctct acagtctca  | 180 |
| ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc  | 240 |
| tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc  | 300 |
|                                                                    |     |
| aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga  | 360 |
| ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt   | 420 |
| gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg  | 480 |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacaac | 540 |
| agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag   | 600 |

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660  
aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720  
  
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780  
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840  
ctggactccg acggctcctt cttctcttac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900  
cagcagggga acgtcttctc atgtccctg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993  
<210> 12  
<211> 330  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> 36E12B6C2 Heavy chain constant region  
<400> 12

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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
100 105 110  
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
130 135 140

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325 330

<210> 13

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 36E12B6C2 Light chain variable region

<400> 13

gatatccaga tgacacagac ttcacacctc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

ttcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcacatca 180  
 aggttccgtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240

gaagacgttg ccacttactt ttgccaacag ggtcatacgc ttccgtggtc gttcgggtgga 300  
 ggcaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 14  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> 36E12B6C2 Light chain variable region  
 <400> 14

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

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

Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 15  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> 36E12B6C2 Light chain constant region  
 <400> 15

cgtagcgttg ctgcaccatc tgtcttcac tccccgcat ctgatgagca gttgaaatct 60  
 ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180  
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaag 300  
agcttcaaca ggggagagtg ttag 324

<210> 16  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> 36E12B6C2 Light chain constant region  
<400> 16

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> 17  
<211> 351  
<212> DNA  
<213> Mus sp.  
<400> 17

caggttcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60  
tcctgcaagg ctcttggeta tgaattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120  
cctggacagg gtcttcagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga tactaactac 180

aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240  
atgcacctca ccagcctaac gtctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgggg 300

ggtaaccctt ttgttttctg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 18

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 18

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 Glu Phe Ser Tyr Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Ile

35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met His Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Asn Pro Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 19

<211> 993

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 19

gctaaaacaa cagccccatc ggtctatcca ctggcccttg tgtgtggaga tacaactggc 60

tcctcggatga ctctaggatg cctgggtcaag gggtatttcc ctgagccagt gaccttgacc 120

tggaaactctg gatccctgtc cagtgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 180

ctctacaccc tcagcagctc agtgactgia acctcgagca cctggcccag ccagtccatc 240  
acctgcaatg tggcccaccc ggcaagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgagcccaga 300  
gggcccacaa tcaagccctg tcttccatgc aaatgcccag cacctaacct ctgggtgga 360

ccatccgtct tcatttccc tccaaagatc aaggatgtac tcatgatctc cctgagcccc 420  
atagtcacat gtgtggtggt ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca gatcagctgg 480  
tttgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac 540  
agtactctcc ggggtggtcag tgccctcccc atccagcacc aggactggat gagtggcaag 600  
gagttcaaat gcaaggtcaa caacaaagac ctcccagcgc ccatcgagag aaccatctca 660  
aaacccaaag ggtcagtaag agtccacag gtatatgtct tgcctccacc agaagaagag 720  
atgactaaga aacaggtcac tctgacctgc atggtcacag acttcatgcc tgaagacatt 780

tacgtggagt ggaccaacaa cgggaaaaca gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc 840  
ctggactctg atggttctta cttcatgtac agcaagctga gagtggaaaa gaagaactgg 900  
gtggaaagaa atagctactc ctgttcagtg gtccacgagg gtctgcacaa tcaccacacg 960  
actaagagct tctcccgac tccgggtaaa tga 993

<210> 20

<211> 330

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile

65 70 75 80

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

85 90 95



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

<210> 21

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 21

gatatccaga tgacacagac ttcatacctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

ttcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcacatca 180

aggttccgtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240

gaagacgttg ccacttactt ttgccaacag ggtcatacgc ttccgtggtc gttcgggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 22

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 22

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Thr Ser Arg Phe Arg Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Trp

85 90 95

Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 23

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 23

cgggcagatg ctgcaccaac tgtatccatc ttcccacat ccagtgagca gttaacatct 60

ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag 120

tggaagattg atggcagtga acgacaaaat ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac 180

agcaaagaca gcacctacag catgagcagc accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa 240

cgacataaca gctatacttg tgaggccact cacaagacat caacttcacc cattgtcaag 300

agcttcaaca ggaatgagtg ttag 324

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg

35 40 45

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu

65 70 75 80

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser

85 90 95

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

100 105

<210> 25

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3- P4B5 Heavy chain variable region

<400> 25

gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60  
tcctgcaagg cttctggcta tgcattcagc tattactgga tgaactgggt gaagcagagg 120  
cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga tactaactac 180

agtgaaggt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240  
attcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac 300  
ggtaactatt ttccttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 26

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3- P4B5 Heavy chain variable region

<400> 26

Glu 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 Tyr 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 27

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3- P4B5 Heavy chain constant region

<400> 27

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca 120

tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtctct acagtctctca 180

ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagttt tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccctt 420

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcttcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcgcccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 28

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3- P4B5 Heavy chain constant region

<400> 28

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

290 295 300  
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
305 310 315 320  
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
325 330  
<210> 29  
<211> 324  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> PA2LR3- P4B5 Light chain variable region  
<400> 29  
gacattgttc tcaaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60  
atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcaactggta ccagcagaag 120  
  
ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180  
gtctgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240  
gttgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcacc gttccccgct cacgttcggt 300  
gctgggacca aactggaaat aaaa 324  
<210> 30  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> PA2LR3- P4B5 Light chain variable region  
<400> 30  
Asp Ile Val Leu Asn Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly  
1 5 10 15  
  
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser  
20 25 30  
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp  
35 40 45  
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
50 55 60  
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65                                      70                                      75                                      80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85                                      90                                      95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100                                      105

<210> 31

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3- P4B5 Light chain constant region

<400> 31

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgcct ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataagccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 32

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3- P4B5 Light chain constant region

<400> 32

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 | Leu |  |    |
|                                                                        |                                         |     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     |  | 95 |
| Pro                                                                    | Val                                     | Thr | Lys | Ser | Phe | Asn | Arg | Gly | Glu | Cys |     |     |     |     |     |  |    |
|                                                                        |                                         |     |     |     | 100 |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |  |    |
| <210>                                                                  | 33                                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| <211>                                                                  | 351                                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| <212>                                                                  | DNA                                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| <213>                                                                  | Artificial Sequence                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| <220><223>                                                             | PA2LR3-P2D3 Heavy chain variable region |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| <400>                                                                  | 33                                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| gagggttcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60  |                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| tcttgcgaagg cttctggcta tgcattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120 |                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga tactaactac 180  |                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatctccag tacagcctac 240   |                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac 300  |                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| ggtagctatt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351           |                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| <210>                                                                  | 34                                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| <211>                                                                  | 117                                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| <212>                                                                  | PRT                                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| <213>                                                                  | Artificial Sequence                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| <220><223>                                                             | PA2LR3-P2D3 Heavy chain variable region |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| <400>                                                                  | 34                                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| Glu                                                                    | Val                                     | Gln | Leu | Gln | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Leu | Val | Arg | Pro | Gly | Ser |  |    |
|                                                                        |                                         |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |    |
| 1                                                                      |                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |    |
| Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr 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 | Tyr | Pro | Gly | Asp | Gly | Asp | Thr | Asn | Tyr | Asn | Gly | Lys | Phe |  |    |
|                                                                        |                                         |     |     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |  |    |
| Lys                                                                    | Gly                                     | 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 Phe Cys     |     |     |     |
|                                                                     | 85  | 90  | 95  |
| Ala Arg Ser His Gly Ser Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu     |     |     |     |
|                                                                     | 100 | 105 | 110 |
| Val Thr Val Ser Ala                                                 |     |     |     |
|                                                                     | 115 |     |     |
| <210> 35                                                            |     |     |     |
| <211> 993                                                           |     |     |     |
| <212> DNA                                                           |     |     |     |
| <213> Artificial Sequence                                           |     |     |     |
| <220><223> PA2LR3-P2D3 Heavy chain constant region                  |     |     |     |
| <400> 35                                                            |     |     |     |
| gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg   |     |     | 60  |
|                                                                     |     |     |     |
| ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca |     |     | 120 |
| tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca  |     |     | 180 |
| ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc    |     |     | 240 |
| tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc   |     |     | 300 |
| aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga   |     |     | 360 |
| ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt   |     |     | 420 |
| gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg   |     |     | 480 |
|                                                                     |     |     |     |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac   |     |     | 540 |
| agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag   |     |     | 600 |
| gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc   |     |     | 660 |
| aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcgcccatc ccgggatgag   |     |     | 720 |
| ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc  |     |     | 780 |
| gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg   |     |     | 840 |
| ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg   |     |     | 900 |
|                                                                     |     |     |     |
| cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg   |     |     | 960 |
| cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                |     |     | 993 |
| <210> 36                                                            |     |     |     |

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P2D3 Heavy chain constant region

<400> 36

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

|                                                                   |                                         |     |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----|-----|
| 210                                                               | 215                                     | 220 |     |
| Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu   |                                         |     |     |
| 225                                                               | 230                                     | 235 | 240 |
| Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr   |                                         |     |     |
| 245                                                               | 250                                     | 255 |     |
| Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn   |                                         |     |     |
| 260                                                               | 265                                     | 270 |     |
| Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe   |                                         |     |     |
| 275                                                               | 280                                     | 285 |     |
| Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn   |                                         |     |     |
| 290                                                               | 295                                     | 300 |     |
| Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr   |                                         |     |     |
| 305                                                               | 310                                     | 315 | 320 |
| Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys                           |                                         |     |     |
| 325                                                               | 330                                     |     |     |
| <210>                                                             | 37                                      |     |     |
| <211>                                                             | 333                                     |     |     |
| <212>                                                             | DNA                                     |     |     |
| <213>                                                             | Artificial Sequence                     |     |     |
| <220><223>                                                        | PA2LR3-P2D3 Light chain variable region |     |     |
| <400>                                                             | 37                                      |     |     |
| gatattgagc tggcccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc |                                         | 60  |     |
| atatactgca gagccagtga aagtgttgat agttatggca atagttttat gcactggtac |                                         | 120 |     |
| cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc ttgcatccaa cctagaatct |                                         | 180 |     |
| ggggtccctg ccaggttcag cggcagtggg tctagggcag acttcaccct caccattgat |                                         | 240 |     |
| cctgtggagg ctgatgatgc tgcaacctat tactgtctac aatatgctag ttctcctcct |                                         | 300 |     |
| acgttcggtg ctgggaccaa actggaata aaa                               |                                         | 333 |     |
| <210>                                                             | 38                                      |     |     |
| <211>                                                             | 111                                     |     |     |
| <212>                                                             | PRT                                     |     |     |
| <213>                                                             | Artificial Sequence                     |     |     |
| <220><223>                                                        | PA2LR3-P2D3 Light chain variable region |     |     |

<400> 38

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

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

<210> 39

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P2D3 Light chain constant region

<

400> 39

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60  
 ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120  
 tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180  
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240  
 aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcaciaag 300  
 agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 40

<211> 107

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P2D3 Light chain constant region

<400> 40

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 Leu

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 41

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4B1 Heavy chain variable region

<400> 41

gaggtccagc ttcagcaatc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgaagg cttctggctt tgcattcagt aactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttattcctg gagatggtga tactaacttc 180

aatggaaagt tcaagggtag agccatactg actgcagaca tatcctccaa cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgac 300

ggtaactatt ttccttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 42

<211> 117

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4B1 Heavy chain variable region

<400> 42

Glu 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 Phe Ala Phe Ser Asn 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Phe Asn Gly Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210

> 43

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4B1 Heavy chain constant region

<400> 43

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc cggaccctt 420

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacaac 540  
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600  
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660  
 aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780  
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg 840  
 ctggactccg acggctcctt cttctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900  
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 44

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4B1 Heavy chain constant region

<400> 44

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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125



Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 165 170 175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180 185 190  
  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195 200 205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 210 215 220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 225 230 235 240  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 245 250 255  
  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 260 265 270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 275 280 285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 290 295 300  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 305 310 315 320  
  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325 330  
  
 <210> 45  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> PA2LR3-P4B1 Light chain variable region  
 <400> 45

caaatttgtg tgacacagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60  
atgacctgca ctgccagctc aagtgtagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120  
ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180  
gtctgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcacc gttccccgct cacgttcggt 300  
gctgggacca agctggagct gaaa 324

<210> 46

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4B1 Light chain variable region

<400> 46

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 47

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4B1 Light chain constant region

<400> 47

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcgcccat ctgatgagca gttgaaatct 60  
 ggaactgcct ctgttgtgtg cctgtcgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120  
 tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180  
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaag 300  
 agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 48

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4B1 Light chain constant region

<400> 48

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 Leu

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 49

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6B12 Heavy chain variable region

<400> 49

gaggtccagc ttcagcaatc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60  
 tcctgcaagg ctcttggtta tgcattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120  
 cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga tactaactac 180  
 aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag tacagcctac 240

atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgac 300  
 ggtaactatt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 50

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6B12 Heavy chain variable region

<400> 50

Glu 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 Tyr 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

Lys Gly 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 Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 51

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6B12 Heavy chain constant region

<400> 51

```
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacccct cctccaagag cacctctggg      60
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca    120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca      180

ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc      300
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga      360
ccgtcagttt tctcttccc cccaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt      420
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac      540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcttcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag      600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      660
aaagccaaag ggagcccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcgcccatc ccgggatgag      720
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc      780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg      840
ctggactccg acggctcttt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg      900
cagcagggga acgtcttctc atgtcccggt atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg      960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                  993
```

<210> 52

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6B12 Heavy chain constant region

<400> 52

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 53

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6B12 Light chain variable region

<400> 53

caaattgtac tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctaggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagtc aagtgtagt tccagttact tgcaactgta ccagcagaag 120

ccaggatcct ccccaaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gctcgcttca gtggcagtg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcacc gttccccct cgcgttcggt 300

gctgggacca agctggagct gaaa 324

<210> 54

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6B12 Light chain variable region

<400> 54

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65                      70                      75                      80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

Leu Ala Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 55

<211> 324

<212> DNA

### <213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6B12 Light chain constant region

<400> 55

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac tttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6B12 Light chain constant region

<400> 56

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 Leu

                                         85                                      90                                      95  
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

                                         100                                      105

<210> 57

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6G7 Heavy chain variable region

<400> 57

gaggttcagc ttcagcaatc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt                      60  
tcctgcaagg cttctggctt tgcattcagt aactactgga tgaactgggt gaagcagagg                      120  
cccgacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga tactaacttc                      180

aatggaaagt tcaagggtag agccatactg actgcagaca taccctcaa cacagcctac                      240  
atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgac                      300  
ggtaactatt ttccttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a                                      351

<210> 58

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6G7 Heavy chain variable region

<400> 58

Glu 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 Phe Ala Phe Ser Asn 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Phe Asn Gly Lys Phe

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

|             |                                         |             |             |             |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------------|-----------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 65          | 70                                      |             |             |             | 75          |     |     |     | 80  |     |     |     |     |     |     |     |
| Met         | Gln                                     | Leu         | Ser         | Ser         | Leu         | Thr | Ser | Glu | Asp | Ser | Ala | Val | Tyr | Phe | Cys |     |
|             |                                         |             |             | 85          |             |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |     |
| Ala         | Arg                                     | Ser         | His         | Gly         | Asn         | Tyr | Phe | Pro | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu |     |
| 100         |                                         |             |             | 105         |             |     |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Val         | Thr                                     | Val         | Ser         | Ala         |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 115         |                                         |             |             |             |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <210>       | 59                                      |             |             |             |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211>       | 993                                     |             |             |             |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212>       | DNA                                     |             |             |             |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <213>       | Artificial Sequence                     |             |             |             |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <220><223>  | PA2LR3-P6G7 Heavy chain constant region |             |             |             |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <400>       | 59                                      |             |             |             |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| gcctccacca  | agggcccatc                              | ggtcttcccc  | ctggcaccc   | ctccaagag   | cacctctggg  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 60  |
| ggcacagcgg  | ccctgggctg                              | cctgggtcaag | gactacttcc  | ccgaaccggt  | gacgggtgtca |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 120 |
|             |                                         |             |             |             |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| tggaaactcag | gcgccctgac                              | cagcggcgctg | cacaccttcc  | cggtctgctc  | acagtctctca |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 180 |
| ggactctact  | ccctcagcag                              | cgtgggtgacc | gtgccctcca  | gcagcttggg  | caccagacc   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 240 |
| tacatctgca  | acgtgaatca                              | caagcccagc  | aacaccaagg  | tggacaagaa  | agttgagccc  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 300 |
| aaatcttgtg  | acaaaactca                              | cacatgccca  | ccgtgccccag | cacctgaact  | cctggggggga |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 360 |
| ccgtcagtct  | tctcttcccc                              | cccaaaaccc  | aaggacaccc  | tcatgatctc  | cgggaccct   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 420 |
| gaggtcacat  | gcgtgggtgt                              | ggacgtgagc  | cacgaagacc  | ctgaggtcaa  | gttcaactgg  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 480 |
| tacgtggacg  | gcgtggaggt                              | gcataatgcc  | aagacaaagc  | cgcggggagga | gcagtacaac  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 540 |
|             |                                         |             |             |             |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| agcacgtacc  | gtgtgggtcag                             | cgctctcacc  | gtcctgcacc  | aggactggct  | gaatggcaag  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 600 |
| gagtacaagt  | gcaaggcttc                              | caacaaagcc  | ctcccagccc  | ccatcgagaa  | aaccatctcc  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 660 |
| aaagccaaag  | ggcagccccg                              | agaaccacag  | gtgtacaccc  | tgcccccatc  | cgggatgag   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 720 |
| ctgaccaaga  | accaggtcag                              | cctgacctgc  | ctgggtcaaag | gcttctatcc  | cagcgacatc  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 780 |
| gccgtggagt  | gggagagcaa                              | tgggcagccg  | gagaacaact  | acaagaccac  | gcctcccgtg  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 840 |
| ctggactccg  | acggctcctt                              | cttctcttac  | agcaagctca  | ccgtggacaa  | gagcagggtgg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 900 |
| cagcagggga  | acgtcttctc                              | atgctccgtg  | atgcatgagg  | ctctgcacaa  | ccactacacg  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 960 |
|             |                                         |             |             |             |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| cagaagagcc  | tctccctgtc                              | tccgggtaaa  | tga         |             |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 993 |
| <210>       | 60                                      |             |             |             |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6G7 Heavy chain constant region

<400> 60

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220  
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240  
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255  
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

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

275 280 285  
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300  
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320  
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 61

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6G7 Light chain variable region

<400> 61

gatattgtgc taactcagtc tccagcaatc atgtccgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tacactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct ccccaaaact ctggatttat agcacctcca acctggcttc tggagtccca 180

gtctgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagcatcatc gttccccacc cacgttcggt 300

gctgggacca agctggagct gaaa 324

<210> 62

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6G7 Light chain variable region

<400> 62

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

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser  
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp  
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu  
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln His His Arg Ser Pro  
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

<210> 63

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6G7 Light chain constant region

<400> 63

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgcct ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgcct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcaciaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 64

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6G7 Light chain constant region

<400> 64

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 Leu  
85 90 95

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

<210> 65

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P1G6 Heavy Chain Variable Region

<400> 65

gaggtgcagc tgcagcagtc tgggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60  
tcctgcaagg ctcttgcta tgcattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttattctg gagatggtga tactaactac 180  
aatgggaagt tcaagggtaa agccacactg actgtagaca aatcctccag tacagcctac 240  
atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac 300  
ggtaactatt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 66

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P1G6 Heavy Chain Variable Region

<400> 66

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

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala  
115

<210> 67

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P1G6 Heavy Chain Constant Region

<400> 67

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg | 60  |
|                                                                   |     |
| ggcacagcgg cctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtca  | 120 |
| tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca | 180 |
| ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc  | 240 |
| tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc | 300 |
| aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga  | 360 |
| ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct  | 420 |
| gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg | 480 |

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540  
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600  
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660  
 aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720  
 ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780  
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg 840  
 ctggactccg acggctcctt cttctcttac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgtcccggtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 68

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P1G6 Heavy Chain Constant Region

<400> 68

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

100 105 110

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

115 120 125

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



130 135 140  
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
165 170 175  
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
180 185 190  
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

195 200

<210> 69

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P1G6 Light Chain Variable Region

<400> 69

gacattgttc tctcccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtcca 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag ccgaatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gttaccact cacgttcggt 300

gctgggacca agctggagct gaaa 324

<210> 70

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P1G6 Light Chain Variable Region

<400> 70

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu  
65 70 75 80  
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro  
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

<210> 71

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P1G6 Light Chain Constant Region

<400> 71

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccggcat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgtgaat aacttcac ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggagg ataacgcct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 72

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P1G6 Light Chain Constant Region

<400> 72

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 Leu  
 85                      90                      95  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 100                      105  
 <210> 73  
 <211> 351  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> PA2LR3-P1H4 Heavy Chain Variable Region  
 <400> 73  
 gaggttcaac tgcagcagtc tgggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60  
  
 tcctgcaagg ctcttggtta tgtattcggg aactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120  
 cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttaccctg gagatgggtga tactaactac 180  
 aatgggaagt tcaaaggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240  
 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac 300  
 ggtaactatt ttccttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351  
 <210> 74  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> PA2LR3-P1H4 Heavy Chain Variable Region  
 <400> 74  
  
 Glu 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 Val Phe Gly Asn 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe  
50 55 60

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

<210> 75

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> PA2LR3-P1H4 Heavy Chain Constant Region

<400> 75

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg   | 60  |
| ggcacagcgg ccttgggctg cctgttcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca | 120 |
| tggaaactcag gcgccccgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtctca   | 180 |
| ggactctact cctcagcag cgtgttgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc    | 240 |
| tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc  | 300 |
| aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga   | 360 |
| ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct    | 420 |
| gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg  | 480 |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac  | 540 |
| agcacgtacc gtgtggtcag gtcctcacc gtctgcacc aggactggt gaattgcaag     | 600 |
| gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc   | 660 |
| aaagccaaag ggagccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag     | 720 |
| ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc  | 780 |
| gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctccgtg   | 840 |

ctggactccg acggctcctt cttctcttac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900  
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 76

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P1H4 Heavy Chain Constant Region

<400> 76

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190  
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
195 200  
<210> 77  
<211  
> 324  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> PA2LR3-P1H4 Light Chain Variable Region  
<400> 77  
caaatgttc tcactcagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60  
atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120  
ccaggatcct cccccaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180  
gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240  
gctgaagatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccact cacgttcggt 300  
gctgggacca agctggagct gaaa 324

<210> 78  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> PA2LR3-P1H4 Light Chain Variable Region  
<400> 78  
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly  
1 5 10 15  
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser  
20 25 30  
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp  
35 40 45  
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
50 55 60  
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu  
65 70 75 80  
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 79

<

211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P1H4 Light Chain Constant Region

<400> 79

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgcct ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaagggtg ataacgcct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc acctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 80

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P1H4 Light Chain Constant Region

<400> 80

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 Leu

85 90 95  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 100 105  
 <210> 81  
 <211> 351  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> PA2LR3-P2B8 Heavy Chain Variable Region  
 <400> 81  
 gaggtccagc ttcagcaatc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60  
 tcctgcaagg cttctggcta tgcattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120  
 cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga tactaactac 180  
 aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag tacagcctac 240  
 atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac 300  
 ggtaactatt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 82  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> PA2LR3-P2B8 Heavy Chain Variable Region  
 <400> 82  
 Glu 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 Tyr 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly 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 Phe Cys



|                                                                    |                                         |     |  |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----|--|
| 85                                                                 | 90                                      | 95  |  |
| Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe                                    | Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu         |     |  |
| 100                                                                | 105                                     | 110 |  |
| Val Thr Val Ser Ala                                                |                                         |     |  |
| 115                                                                |                                         |     |  |
| <210>                                                              | 83                                      |     |  |
| <211>                                                              | 993                                     |     |  |
| <212>                                                              | DNA                                     |     |  |
| <213>                                                              | Artificial Sequence                     |     |  |
| <220><223>                                                         | PA2LR3-P2B8 Heavy Chain Constant Region |     |  |
| <400>                                                              | 83                                      |     |  |
| gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg  |                                         | 60  |  |
| ggcacagcgg cctgggctg cctggtaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca   |                                         | 120 |  |
| tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgttcct acagtctca  |                                         | 180 |  |
| ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc   |                                         | 240 |  |
| tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc  |                                         | 300 |  |
|                                                                    |                                         |     |  |
| aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga   |                                         | 360 |  |
| ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatct ccggaccctt     |                                         | 420 |  |
| gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg  |                                         | 480 |  |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac  |                                         | 540 |  |
| agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtctgtcacc aggactggct gaatggcaag |                                         | 600 |  |
| gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc  |                                         | 660 |  |
| aaagccaaag ggagcccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag  |                                         | 720 |  |
|                                                                    |                                         |     |  |
| ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtaaaag gcttctatcc cagcgacatc  |                                         | 780 |  |
| gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg |                                         | 840 |  |
| ctggactccg acggctcctt cttctcttac agcaagctca ccgtggacaa gacaggtgg   |                                         | 900 |  |
| cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atcatgagg ctctgcacaa ccactacacg    |                                         | 960 |  |
| cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                               |                                         | 993 |  |
| <210>                                                              | 84                                      |     |  |
| <211>                                                              | 204                                     |     |  |
| <212>                                                              | PRT                                     |     |  |
| <213>                                                              | Artificial Sequence                     |     |  |

<220><223> PA2LR3-P2B8 Heavy Chain Constant Region

<400> 84

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200

<210> 85

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P2B8 Light Chain Variable Region

<400> 85

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gatatgttaa tgaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc  | 60  |
| atgacctgca ctgccagctc aagtataagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag | 120 |
| ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca | 180 |
| gtctgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag | 240 |
|                                                                   |     |
| gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcacc gttccccct cgcgttcggt  | 300 |
| gctgggacca agctggagct gaaa                                        | 324 |

<210> 86

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P2B8 Light Chain Variable Region

<400> 86

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

<210> 87

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P2B8 Light Chain Constant Region

<400> 87

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac  | 60  |
| ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct |     |
| ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat | 120 |
| aacttctatc ccagagaggc caaagtacag |     |
| tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt | 180 |
| aactcccagg agagtgtcac agagcaggac |     |
| agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc | 240 |
| accctgacgc tgagcaaagc agactacgag |     |
| aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc | 300 |
| catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaag  |     |
| agcttcaaca ggggagagtg ttaa       | 324 |

<210> 88

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P2B8 Light Chain Constant Region

<400> 88

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| 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 Leu |  |
| 85                  90                  95                      |  |
| Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys                     |  |
| 100                  105                                        |  |

<210> 89

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P2E5 Heavy Chain Variable Region

<400> 89

```

gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt      60
tcctgcaagg cttctggcta tgcattccgt gactactgga tgaactgggt gaagcagagg      120
cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtgc tactaactac      180
attggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac      240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac      300
ggtaactatt ttccttactg gggccacggg actctggtca ctgtctctgc a                351

```

<210> 90

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P2E5 Heavy Chain Variable Region

<400> 90

```

Glu 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 Arg Asp 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Ala Thr Asn Tyr Ile Gly Lys Phe
           50           55           60
Lys Gly 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 Phe Cys
           85           90           95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly His Gly Thr Leu
           100          105          110
Val Thr Val Ser Ala
           115

```

<210> 91

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P2E5 Heavy Chain Constant Region

<400> 91

```
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg      60
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca      120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtctct acagtctca      180

ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc      300
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga      360
ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt      420
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacaac      540
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcttcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag      600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      660
aaagccaaag ggagcccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag      720
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtaaaag gcttctatcc cagcgacatc      780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg      840
ctggactccg acggctcttt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg      900
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg      960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga      993
```

<210> 92

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P2E5 Heavy Chain Constant Region

<400> 92

```
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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
195 200

<210> 93

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P2E5 Light Chain Variable Region

<400> 93

caaattgttc tcactcagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct ccccaaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gctcgttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag 240  
gctgaagatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccact caggttcggt 300  
gctgggacca agctggagct gaaa 324

<210> 94

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P2E5 Light Chain Variable Region

<400> 94

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 95

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P2E5 Light Chain Constant Region

<400> 95

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgcct ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctac ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgcct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180



agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240  
 aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaag 300  
 agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 96

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P2E5 Light Chain Constant Region

<400> 96

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 Leu

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 97

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3A8 Heavy Chain Variable Region

<400> 97

gaggtccagc ttcagcaatc tgggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcttgcaagg cttctggeta tgcattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttacctg gagatggtga tactaactac 180

aatggaaagg tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag tacagcctac 240  
atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcgtctt atttctgtgc aagatcgac 300  
ggtaactatt ttgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc a 351

<210> 98

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3A8 Heavy Chain Variable Region

<400> 98

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

50 55 60

Lys Gly 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 Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 99

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3A8 Heavy Chain Constant Region

<400> 99

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca 120  
 tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtctgcct acagtctca 180  
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240  
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300  
 aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cactgaact cctgggggga 360  
 ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct 420  
 gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540  
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcttcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600  
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660  
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag 720  
 ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780  
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg 840  
 ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgtcccggtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 100

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3A8 Heavy Chain Constant Region

<400> 100

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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
195 200

<210> 101

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3A8 Light Chain Variable Region

<400> 101

gacattgtga tgacccaatc tccagcaatc atgtctgcat ctctaggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcactgta ccagcagaag 120

ccaggatcct ccccaaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtaacccgct cacgttcggt 300

gtcgggacca agctggagct gaaa 324

<210> 102

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3A8 Light Chain Variable Region

<400> 102

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

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

<210> 103

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3A8 Light Chain Constant Region

<400> 103

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60  
 ggaactgcct ctgttgtgtg cctgtcgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120  
 tggaagggtg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180  
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240  
 aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300  
 agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 104

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3A8 Light Chain Constant Region

<400> 104

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 Leu

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 105

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3B10 Heavy Chain Variable Region

<400> 105

gaggtgcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg cttctggcta tgcattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttaccctg gagatggtga tactaactac 180

aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag tacagcctac 240

atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac 300

ggtaactatt ttccttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 106

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3B10 Heavy Chain Variable Region

<400>

106

Glu 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 Tyr 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

Lys Gly 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 Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 107

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<

220><223> PA2LR3-P3B10 Heavy Chain Constant Region

<400> 107

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca 120

tggaaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt 420

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480  
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540  
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctctgcacc aggactggct gaatggcaag 600  
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc 660  
 aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc cgggatgag 720  
 ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840  
 ctggactccg acggtctctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gacgaggtgg 900  
 cagcagggga acgtcttctc atgtctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 108

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3B10 Heavy Chain Constant Region

<400> 108

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

100 105 110

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

115 120 125



Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
195 200

<210> 109

<

211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3B10 Light Chain Variable Region

<400> 109

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gacattgtga taactcagtc tccagcaatc gtgtctgcat ctctagggga acgggtcacc  | 60  |
| atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag | 120 |
| ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca  | 180 |
| gtcgcgttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag  | 240 |
| gctgaagatg cgcgcactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccact cacgttcggt   | 300 |
| gctgggacca agctggaaat caaa                                         | 324 |

<210> 110

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3B10 Light Chain Variable Region

<400> 110

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

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp  
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu  
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro  
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 111

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3B10 Light Chain Constant Region

<400> 111

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac  | 60  |
| ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct |     |
| ggaactgcct ctgttgtgtg cctgtgta   | 120 |
| aatctctatc ccagagaggc caaagtacag |     |
| tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt | 180 |
| aactcccagg agagtgtcac agagcaggac |     |
| agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc | 240 |
| accctgacgc tgagcaaagc agactacgag |     |
| aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc | 300 |
| catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag |     |
| agcttcaaca ggggagagtg ttaa       | 324 |

<210> 112

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3B10 Light Chain Constant Region

<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 Leu  
85 90 95

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

<210> 113

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3B8 Heavy Chain Variable Region

<400> 113

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gaggtccagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt | 60  |
| tcctgcaagg ctcttgctt tgcattcagt aactactgga tgaactgggt gaagcagagg  | 120 |
| cccgacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga tactaacttc  | 180 |
| aatggaaagt tcaagggtag agccatactg actgcagaca taccctccaa cacagcctac | 240 |
| atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgac  | 300 |
| ggtaactatt ttccttactg gggccaaggg actctgtgca ctgtctctgc a          | 351 |

<210> 114

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3B8 Heavy Chain Variable Region

<400> 114

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| Glu 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 Phe Ala Phe Ser Asn 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Phe Asn Gly Lys Phe  
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala  
115

<210> 115

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3B8 Heavy Chain Constant Region

<400> 115

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg cctgggctg cctggtaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca 120

tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtctgcct acagtctca 180

ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagttt tctcttccc cccaaaacc aaggacacce tcatgatctc ccggaccctt 420

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcttcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg 840  
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900  
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 116

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3B8 Heavy Chain Constant Region

<400> 116

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
195 200

<210> 117

<211> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3B8 Light Chain Variable Region

<400> 117

gatattgtga tgacacagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60  
atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120  
ccaggatcct cccccaaact ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtcctt 180  
gttcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccact cacgttcggt 300  
gctgggacca agctggagct gaaac 325

<210> 118

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3B8 Light Chain Variable Region

<400> 118

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser  
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp  
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu  
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro  
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

<210> 119

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3B8 Light Chain Constant Region

<400> 119

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccggcat ctgatgagca gttgaaatct 60  
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120  
tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180  
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300  
agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 120

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3B8 Light Chain Constant Region

<400> 120

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 Leu  
85 90 95

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

<210> 121

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3F8 Heavy Chain Variable Region

<400> 121

gaggttcagc ttcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60  
tcttgcaagg ctcttgcta tgcattcagt aactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120  
cctggacagg gtcttgagtg gattggacag attatcctg gagatggtga tactaactac 180  
aatggaaatt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcgcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac 300  
ggtaactatt ttccttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 122

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3F8 Heavy Chain Variable Region

<400> 122

Glu 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 Asn 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Asn Phe  
50 55 60  
Lys Gly 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 Phe Cys

85

90

95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 123

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3F8 Heavy Chain Constant Region

<400> 123

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca 120

tggaaactcag gcgcccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccttcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatctc ccggaccctt 420

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcttcacc gtcttcgacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caaaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 124

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3F8 Heavy Chain Constant Region

<400> 124

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200

<210> 125

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3F8 Light Chain Variable Region

<400> 125

gatattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctaggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcaactgga ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gctcgttcca gtggcagtg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gtgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gttaccact cacgttcggt 300

gctgggacca agctggagtt gaaa 324

<210> 126

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3F8 Light Chain Variable Region

<400> 126

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 127

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3F8 Light Chain Constant Region

<400> 127

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgcct ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgcct ccaatcggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 128

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P3F8 Light Chain Constant Region

<400> 128

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 Leu

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 129

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4C6 Heavy Chain Variable region

<400> 129

gaggtgcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg cttctggcta tgcattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttaccctg gagatgggtga tactaactac 180

aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag tacagcctac 240

atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgac 300

ggtaactatt ttccttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc a 351

<210> 130

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4C6 Heavy Chain Variable region

<400> 130

Glu 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 Tyr 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

Lys Gly 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 Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 131

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4C6 Heavy Chain Constant region

<400> 131

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccttgggctg cctgttcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca 120

tggaaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgttcct acagtctca 180

ggactctact ccttcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccc ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct 420

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggagccccc agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt tttctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 132

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4C6 Heavy Chain Constant region

<400> 132

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                                     | Glu | Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys |
| 100                                                               | 105                                     | 110 |                                                     |
| Pro                                                               | Ala                                     | Pro | Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro |
| 115                                                               | 120                                     | 125 |                                                     |
| Lys                                                               | Pro                                     | Lys | Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys |
| 130                                                               | 135                                     | 140 |                                                     |
| Val                                                               | Val                                     | Val | Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp |
| 145                                                               | 150                                     | 155 | 160                                                 |
| Tyr                                                               | Val                                     | Asp | Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu |
| 165                                                               | 170                                     | 175 |                                                     |
| Glu                                                               | Gln                                     | Tyr | Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu |
| 180                                                               | 185                                     | 190 |                                                     |
| His                                                               | Gln                                     | Asp | Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys                 |
| 195                                                               | 200                                     |     |                                                     |
| <210>                                                             | 133                                     |     |                                                     |
| <211>                                                             | 324                                     |     |                                                     |
| <212>                                                             | DNA                                     |     |                                                     |
| <213>                                                             | Artificial Sequence                     |     |                                                     |
| <220><223>                                                        | PA2LR3-P4C6 Light Chain Variable region |     |                                                     |
| <400>                                                             | 133                                     |     |                                                     |
| gacattgtga taactcagtc tccagcaatc gtgtctgcat ctctagggga acgggtcacc |                                         |     | 60                                                  |
| atgacctgca ctgccagctc aagtgtaatg tccagttact tgcactggta ccagcagaag |                                         |     | 120                                                 |

ccaggatcct cccccaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180  
gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag 240  
gctgaagatg ccgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccact cacgttcggt 300  
gctgggacca agctggaaat caaa 324

<210> 134

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4C6 Light Chain Variable region

<400> 134

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 135

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4C6 Light Chain Constant region

<400> 135

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac tccccccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120



tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180  
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240  
 aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaag 300  
 agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 136

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4C6 Light Chain Constant region

<400> 136

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 Leu  
 85 90 95  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 100 105

<210> 137

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4G10 Heavy Chain Variable region

<400> 137

gaggttcagc tgcagcagtt tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60  
 tcctgcaagg cttctggcta tgcattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttattctg gagatggtga tactaactac 180  
aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag tacagcctac 240  
atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac 300  
ggtaactatt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 138

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4G10 Heavy Chain Variable region

<400>

138

Glu Val Gln Leu Gln Gln Phe 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 Tyr 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

Lys Gly 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 Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 139

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<

220><223> PA2LR3-P4G10 Heavy Chain Constant region

<400> 139

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg 60  
ggcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca 120  
tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtctgtcct acagtctca 180  
ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240  
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300  
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcca cgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct 420  
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480  
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacaac 540  
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600  
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660  
aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag 720  
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg 840  
ctggactccg acggctcctt cttctcttac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900  
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 140

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4G10 Heavy Chain Constant region

<400> 140

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

                                         100                                      105                                      110

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

                                         115                                      120                                      125

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

                                         130                                      135                                      140

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

145                                      150                                      155                                      160

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

                                         165                                      170                                      175

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

                                         180                                      185                                      190

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

                                         195                                      200

<210> 141

<

211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4G10 Light Chain Variable region

<400> 141

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| gacattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc    | 60  |
| atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcaactggta ccagcagaag | 120 |
| ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca   | 180 |
| gctcgtttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag   | 240 |
| gtggaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtaaccgct cacgttcggt    | 300 |
| gctgggacca agctggagct gaaa                                          | 324 |

<210> 142

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4G10 Light Chain Variable region

<400> 142

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 143

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4G10 Light Chain Constant region

<400> 143

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc acctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 144

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P4G10 Light Chain Constant region

<400> 144

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 Leu

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 145

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P5E7 Heavy Chain Variable region

<400> 145

gaggtccagc tccagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg ctcttgcta tgcattcagt aactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cccgacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga tactaacttc 180

aatggaaagt tcaagggtag agccatactg actgcagaca tatcctccaa cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac 300

ggtaactatt ttccttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 146

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P5E7 Heavy Chain Variable region

<400> 146

Glu 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 Asn 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Phe Asn Gly Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 147

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P5E7 Heavy Chain Constant region

<400> 147

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccttgggtcg cctgttcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgca 120

tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca cctgtcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tctctttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc cgggaccct 420  
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480  
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540  
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtccctgcacc aggactggct gaatggcaag 600  
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660  
aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc cgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780  
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840  
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900  
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 148

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P5E7 Heavy Chain Constant region

<400> 148

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

100 105 110

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



115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200

<210> 149

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P5E7 Light Chain Variable region

<400> 149

gacattgtgc tactcagtc tccaaccacc atggctgcat ctcccgggga gaagatcact 60

atcacctgca gtgccagctc aagtataagt tccaattact tgcattggtg tcagcagaag 120

ccaggattct ccctaaact cttgatattat aggacatcca ctctggcttc tggagtccca 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcacc gttccccaca cacgttcggc 300

tcggggacca aactggaaat caaa 324

<210> 150

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P5E7 Light Chain Variable region

<400> 150

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

1 5 10 15

Glu Lys Ile Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Phe Ser Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 151

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P5E7 Light Chain Constant region

<400> 151

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccggcat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgtcgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc acctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 152

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P5E7 Light Chain Constant region

<400> 152

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 Leu  
85 90 95

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

<210> 153  
<211> 351  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> PA2LR3-P6D7 Heavy Chain Variable region  
<400> 153

gaggtgaagc tgggtggagtc tgggggaggt ttagtgcagc ctggagggtc cctgaaactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatacca tgtcttgggt tcgccagact 120  
ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcatatc attagtaatg gtggtggttag cacctactat 180  
ccagacactg taaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagacatcga 300  
gatggtaact acgactactg gggccaaggc accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 154  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> PA2LR3-P6D7 Heavy Chain Variable region  
<400> 154

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

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

20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Arg Asp Gly Asn Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 155

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6D7 Heavy Chain Constant region

<400> 155

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgca 120

tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccc cgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatct cgggaccct 420

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtgggtcag gtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacacc tgcccccatc cgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780  
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840  
 ctggactccg acggctcctt cttctcttac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900  
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 156

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6D7 Heavy Chain Constant region

<400> 156

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200

<210> 157

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6D7 Light Chain Variable region

<400> 157

gatattgtga taactcagga tgaactctcc aacctgtca cttctggaga atcagtttcc 60

atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta tataaggatg ggaagacata ctgaattgg 120

tttctgcaga gaccaggaca atctcctcag ctctgatct attgatgtc caccctgca 180

tcaggagtct cagaccggtt tagtggcagt gggtcaggaa cagatttcac cctggaaatc 240

agtaaagtga aggctgagga tgtgggtgtg tattactgtc aacaacttgt agagtatccg 300

ctcacgttcg gtgctgggac aaagttggaa ataaaa 336

<210> 158

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6D7 Light Chain Variable region

<400> 158

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

85                                      90                                      95

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

100                                      105                                      110

<210> 159

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6D7 Light Chain Constant region

<400> 159

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccggcat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataagccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 160

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P6D7 Light Chain Constant region

<400> 160

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 | Leu |     |
|            |                                         |             | 85         |            |            |     |     | 90  |     |     |     |     |     | 95  |     |     |
| Pro        | Val                                     | Thr         | Lys        | Ser        | Phe        | Asn | Arg | Gly | Glu | Cys |     |     |     |     |     |     |
|            |                                         |             | 100        |            |            |     |     | 105 |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <210>      | 161                                     |             |            |            |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211>      | 351                                     |             |            |            |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212>      | DNA                                     |             |            |            |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <213>      | Artificial Sequence                     |             |            |            |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <220><223> | PA2LR3-P1A7 Heavy Chain Variable region |             |            |            |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <400>      | 161                                     |             |            |            |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| ggggttcaac | tcgagcagtc                              | tggggctgag  | ctggtgaggc | ctgggtcctc | agtgaagatt |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 60  |
| tcctgcaagg | cttctggctt                              | tgcatctcagt | tactactgga | tgaactgggt | gaagcagagg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 120 |
| cccggacagg | gtcttgagtg                              | gattggacag  | atttatcctg | gagatggtga | tactaacttc |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 180 |
| aatggaaagt | tcaagggtag                              | agccatactg  | actgcagaca | tatectccaa | cacagcctac |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 240 |
| atgcagctca | gcagcctaac                              | atctgaggac  | tctgcggtct | atttctgtgc | aagatcgcac |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 300 |
| ggtaactatt | ttccttactg                              | gggccgaggg  | actctggtca | ctgtctctgc | a          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 351 |
| <210>      | 162                                     |             |            |            |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211>      | 117                                     |             |            |            |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212>      | PRT                                     |             |            |            |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <213>      | Artificial Sequence                     |             |            |            |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <220><223> | PA2LR3-P1A7 Heavy Chain Variable region |             |            |            |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <400>      | 162                                     |             |            |            |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly        | 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 | Phe | Ala | Phe | Ser | Tyr | 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         | Tyr        | Pro        | Gly        | Asp | Gly | Asp | Thr | Asn | Phe | Asn | Gly | Lys | Phe |     |
|            |                                         |             | 50         |            |            |     |     | 55  |     |     |     |     |     | 60  |     |     |
| Lys        | Gly                                     | Arg         | Ala        | Ile        | Leu        | Thr | Ala | Asp | Ile | Ser | Ser | Asn | Thr | Ala | Tyr |     |



|                                                                     |     |     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 65                                                                  | 70  | 75  | 80  |
| Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys     |     |     |     |
|                                                                     | 85  | 90  | 95  |
| Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu     |     |     |     |
|                                                                     | 100 | 105 | 110 |
| Val Thr Val Ser Ala                                                 |     |     |     |
|                                                                     | 115 |     |     |
| <210> 163                                                           |     |     |     |
| <211> 993                                                           |     |     |     |
| <212> DNA                                                           |     |     |     |
| <213> Artificial Sequence                                           |     |     |     |
| <220><223> PA2LR3-P1A7 Heavy Chain Constant region                  |     |     |     |
| <400> 163                                                           |     |     |     |
| gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg   |     |     | 60  |
|                                                                     |     |     |     |
| ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca |     |     | 120 |
| tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtctgtcct acagtctca  |     |     | 180 |
| ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc    |     |     | 240 |
| tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc   |     |     | 300 |
| aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga   |     |     | 360 |
| ccgtcagttt tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt   |     |     | 420 |
| gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg   |     |     | 480 |
|                                                                     |     |     |     |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacaac  |     |     | 540 |
| agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag   |     |     | 600 |
| gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc   |     |     | 660 |
| aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcgcccatc ccgggatgag   |     |     | 720 |
| ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc  |     |     | 780 |
| gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg   |     |     | 840 |
| ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg   |     |     | 900 |
|                                                                     |     |     |     |
| cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg   |     |     | 960 |
| cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                |     |     | 993 |
| <210> 164                                                           |     |     |     |

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P1A7 Heavy Chain Constant region

<400> 164

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200

<210> 165

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P1A7 Light Chain Variable region

<400> 165

gatattgtgc taactcagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aaatgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtcca 180

gtctgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc cacgttcggt 300

gctgggacca agctggagct gaaa 324

<210> 166

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P1A7 Light Chain Variable region

<400> 166

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Asn Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 167

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P1A7 Light Chain Constant region

<400> 167

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcaciaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 168

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2LR3-P1A7 Light Chain Constant region

<400> 168

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 Leu

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 169

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2R3-P1F1 Heavy Chain Variable region

<400> 169

gaggtccagc tgcagcagtc tggagctgag ctgatgaagc ctggggcctc agtgaagata 60

tcttgcagg ctactggcta cacattcagt agctactgga tagagtgggt aaagcagagg 120

cctggacatg gccttgagtg gattggagag attttacctg gaagtggtag tactaactac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattc actgcagata catctccaa cacagcctat 240

atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtgc aagaggggca 300

tggttactat cctactggta cttcgatgtc tggggcgagg ggacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 170

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2R3-P1F1 Heavy Chain Variable region

<400> 170

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn 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 Gly Ala Trp Leu Leu Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly

100 105 110

Ala Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 171

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2R3-P1F1 Heavy Chain Constant region

<400> 171

```
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg      60
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca    120
tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtctgtcct acagtctctca   180
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc       240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc     300

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga      360
ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatct ccggaccctt      420
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg     480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac     540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag     600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc     660
aaagccaaag ggagcccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag     720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc     780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg     840
ctggactccg acggctcttt cttctcttac agcaagctca ccgtggacaa gacaggtgg      900
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg      960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                993
```

<210> 172

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2R3-P1F1 Heavy Chain Constant region

<400> 172

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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
                     100                      105                      110  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
                     115                      120                      125

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
                     195                      200

<210> 173

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2R3-P1F1 Light Chain Variable region

<400> 173

gacattcaga tgatgcagtc tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60  
atcagttgca gtgcaagtc gggcattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120  
gatggaactg ttaaactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatca 180  
aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat cattatggta ctccgtacac gttcggaggg 300  
gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 174

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2R3-P1F1 Light Chain Variable region

<400> 174

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 175

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2R3-P1F1 Light Chain Constant region

<400> 175



cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcctcccat ctgatgagca gttgaaatct 60  
 ggaactgcct ctgttgtgtg cctgtcgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120  
 tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180  
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaag 300  
 agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 176

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA2R3-P1F1 Light Chain Constant region

<400> 176

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 Leu

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 177

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-A7 Heavy Chain Variable region

<400> 177

gaggtccagc tccagcaatc tggggctgag ctgctgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60  
 tcctgcaagg ctcttggtta tgaattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120  
 cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga aactaagtac 180  
 aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcccat 300  
 ggtaactacc ttccttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 178

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-A7 Heavy Chain Variable region

<400> 178

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

1 5 10 15

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

50 55 60

Lys Gly 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 Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 179

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-A7 Heavy Chain Constant region

<400> 179

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacccct cctccaagag cacctctggg  | 60  |
| ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca | 120 |
| tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca   | 180 |
|                                                                     |     |
| ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc   | 240 |
| tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc   | 300 |
| aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga   | 360 |
| ccgtcagttt tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt   | 420 |
| gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgagggtcaa gttcaactgg  | 480 |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcggggagga gcagtacaac  | 540 |
| agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcttcacc gtccctgcacc aggactggct gaatggcaag | 600 |
|                                                                     |     |
| gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc   | 660 |
| aaagccaaag ggagcggcgg agaaccacag gtgtacaccc tgcggccatc ccgggatgag   | 720 |
| ctgaccaaga accagggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc | 780 |
| gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg  | 840 |
| ctggactcgg acggctcttt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg   | 900 |
| cagcagggga acgtcttctc atgtcccggtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg  | 960 |
| cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                | 993 |

<210> 180

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-A7 Heavy Chain Constant region

<400> 180

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110

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

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180 185 190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 195 200

<210> 181

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-A7 Light Chain Variable region

<400> 181

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gatattgttc tcaaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc  | 60  |
| ataacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tacactggta ccagcagaag | 120 |
| ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtcctt  | 180 |
| gtctgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtatggag | 240 |
| gtgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtatcata cttaccacc caggttcggc    | 300 |
| tcggggacaa agttggaaat aaaa                                         | 324 |

<210> 182

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-A7 Light Chain Variable region

<400> 182

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Thr Tyr Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 183

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-A7 Light Chain Constant region

<400> 183

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ccgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgcccc ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 184

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-A7 Light Chain Constant region

<400> 184

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 Pro 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 Leu  
85 90 95

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

<210> 185

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-C3 Heavy Chain Variable region

<400> 185

gaggtccagc tccagcaatc tggggctgag ctgctgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg cttctggeta tgaattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttaccctg gagatggtga aactaagtac 180

aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagttca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcccat 300

ggtaaccacc ttgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc a 351

<210> 186

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-C3 Heavy Chain Variable region

<400> 186

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

1 5 10 15

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

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Phe Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn His Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 187

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-C3 Heavy Chain Constant region

<400> 187

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg cctgggctg cctgtcaag gactacttcc ccgaaccgt gacgggtgca 120

tggaactcag ggcacctgac cagcgcgctg cacaccttcc cggtgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300  
 aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360  
 ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt 420  
 gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540  
 agcacgtacc gtgtggtcag cgctctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600  
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660  
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag 720  
 ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780  
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840  
 ctggactccg acggctcctt cttctcttac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 188

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-C3 Heavy Chain Constant region

<400> 188

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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160

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

<210> 189

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-C3 Light Chain Variable region

<400> 189

gatatgtgttc tctcccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgtgtaagc tccagttact tacactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctgggtttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gtctcgcttca gcggcagttgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gtggaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcacc gttccccacc cacgttcgga 300

ggggggacca aactggaaat caaa 324

<210> 190

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-C3 Light Chain Variable region

<400> 190

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

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

<210> 191

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-C3 Light Chain Constant region

<400> 191

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaagggtg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc acctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 192

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-C3 Light Chain Constant region

<400> 192

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 Leu  
                     85                      90                      95  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                     100                      105

<210> 193

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-D10 Heavy Chain Variable region

<400> 193

gaggtccagc tccagcaatc tggggctgag ctgctgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg cttctggcta tgaattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga aactaagtac 180

aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctcaa cacagcctat 240

atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtac aagatcccat 300

ggtaactacc ttcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 194

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-D10 Heavy Chain Variable region

<400>

194

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Leu Arg Pro Gly Ser  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Ser Tyr 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Asn Gly Lys Phe  
                     50                      55                      60

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

<210> 195

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<

220><223> PA13R3P3-D10 Heavy Chain Constant region

<400> 195

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacccct cctccaagag cacctctggg  | 60  |
| ggcacagcgg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca  | 120 |
| tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgttctt acagtctctca | 180 |
| ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc    | 240 |
| tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc   | 300 |
| aaatcttgtg acaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cactgaact cctgggggga    | 360 |
| ccgtcagtct tccttctccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct     | 420 |
| gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg   | 480 |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacaac  | 540 |
| agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag    | 600 |

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660  
aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720  
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg 840  
ctggactccg acggctcctt cttctcttac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900  
cagcagggga acgtcttctc atgtcccggtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 196

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-D10 Heavy Chain Constant region

<400> 196

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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
130 135 140

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

<210> 197

<

211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-D10 Light Chain Variable region

<400> 197

gacattgttc tctcccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggga acgggtcacc 60  
 atgacctgca ccgccagctc aagtgtagt tccagttact tacactggta ccagcagaag 120  
 ccaggatcct cccccaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180  
 gctcgttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240  
 gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc cacgttcgga 300  
 ggggggacca agctggagct gaaa 324

<210> 198

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-D10 Light Chain Variable region

<400> 198

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

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

<210> 199

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-D10 Light Chain Constant region

<400> 199

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60  
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120  
tggaaggtgg ataagccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180  
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240  
aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaag 300  
agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 200

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-D10 Light Chain Constant region

<400> 200

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 Leu  
85 90 95  
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
100 105

<210> 201

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-D11 Heavy Chain Variable region

<400> 201

gaggttcagc tgcagcagtc tggacctgag ctgatgaagc ctggggcttc agtgaagatt 60  
tcctgcaagg cttctggcta tgaattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120  
cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga aactaagtac 180  
aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240  
atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcccat 300  
ggtaactacc ttctttcctg gggccaaggg actctgtgca ctgtctctgc a 351

<210> 202

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-D11 Heavy Chain Variable region

<400> 202

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Ser Tyr 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Asn Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly 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 Phe Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ala  
 115

<210> 203

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-D11 Heavy Chain Constant region

<400> 203

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg  | 60  |
| ggcacagcgg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca | 120 |
| tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtctct acagtcctca  | 180 |
| ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc    | 240 |
| tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc  | 300 |
|                                                                    |     |
| aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga  | 360 |
| ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt  | 420 |
| gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg  | 480 |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac  | 540 |
| agcacgtacc gtgtggtcag cgtcttcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag   | 600 |
| gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc  | 660 |
| aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag   | 720 |
|                                                                    |     |
| ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc  | 780 |
| gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg  | 840 |
| ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg  | 900 |
| cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg   | 960 |

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga

993

<210> 204

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-D11 Heavy Chain Constant region

<400>

204

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195

200

<210> 205

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-D11 Light Chain Variable region

<400> 205

gacattgttc tctcccagtc tccagcaatc atgtccgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tacactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gtctgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcadc gttccccacc cacgttcgga 300

ggggggacca agctggagct gaaa 324

<210> 206

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-D11 Light Chain Variable region

<400> 206

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100

105

<210> 207

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-D11 Light Chain Constant region

<400> 207

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcaciaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 208

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-D11 Light Chain Constant region

<400> 208

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 Leu

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100

105

<210> 209

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-F6 Heavy Chain Variable region

<400> 209

gaggtccagc tgcagcagtc tggggctgag ctgctgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg ctcttggtta tgaattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga aactaagtac 180

aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcccat 300

ggtaactaca ttcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 210

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-F6 Heavy Chain Variable region

<400> 210

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

1 5 10 15

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

50

55

60

Lys Gly 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 Phe Cys

85

90

95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Ile Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 211

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-F6 Heavy Chain Constant region

<400> 211

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg cctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca 120

tggaaactcag gcgcccgtgac cagcggcggtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 180

ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccttcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca cgtgcccag cactgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct 420

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcttcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 212

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-F6 Heavy Chain Constant region

<400> 212

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200

<210> 213

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-F6 Light Chain Variable region

<400> 213

gatattgttc tctccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctaggga gcgtgtcacc 60  
atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tacactggtg ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca accitggcttc tggagtccca 180  
gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240  
gtggaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcacc gttccccacc cacgttcgga 300  
ggggggacca agctggagct gaaa 324

<210> 214

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-F6 Light Chain Variable region

<400> 214

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

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser  
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp  
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu  
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro  
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

<210> 215

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-F6 Light Chain Constant region



<400> 215  
 cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgcct ctgatgagca gttgaaatct 60  
 ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120  
 tggaaggtgg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180  
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240  
 aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300  
 agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 216

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P3-F6 Light Chain Constant region

<400> 216

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 Leu  
 85 90 95

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

<210> 217

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-C4 Heavy Chain Variable region

<400> 217

gaggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctgctgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60  
tcctgcaagg cttctggcta tgaattcaat tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga aactaagtac 180  
aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240  
atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcccat 300  
ggtaactacc ttccttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc a 351

<210> 218

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-C4 Heavy Chain Variable region

<400> 218

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

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

Lys Gly 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 Phe Cys  
85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala  
115

<210> 219

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-C4 Heavy Chain Constant region

<400> 219

```
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg      60

ggcacagcgg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtca      120
tggaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgttcct acagtctca      180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      240
tacatctgca acgtgaatca caagccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc      300
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccc cgtgcccag cacctgaact cctgggggga      360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatct ccggaccctt      420
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac      540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag      600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      660
aaagccaaag ggagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag      720
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc      780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctccctg      840
ctggactccg acggctcctt cttctcttac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg      900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg      960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                  993
```

<210> 220

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-C4 Heavy Chain Constant region

<400> 220

```
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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160

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

<210> 221

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-C4 Light Chain Variable region

<400> 221

gacattgagc tcaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atatacctgca gagccagtga aagtgttgat agttatggca atagttttat gcactggtac 120

cagcagaaac caggacagcc acccaaaactc ctcattctatc ttgcatccaa cctagaatct 180

ggggtccttg ccaggttcag tggcagtgagg tctaggacag acttcaccct caccattgat 240

cctgtggagg ctgatgatgc tgcaacctat tactgtcagc aaaataatga ggatcctccg 300

acgttcggtg gagggaccaa gctggaaata aaa 333

<210> 222

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-C4 Light Chain Variable region

<400> 222

Asp Ile Glu 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 Asp Ser Tyr

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 223

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-C4 Light Chain Constant region

<400> 223

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac tccccgcat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa

324

<210> 224

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-C4 Light Chain Constant region

<400> 224

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 Leu

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 225

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-F8 Heavy Chain Variable region

<400> 225

gaggtccagc ttcagcagtc tgggctgag ctgctgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg ctcttgcta tgaattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga aactaagtac 180

aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcccat 300

ggtaactacc ttccctactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc a 351

<210> 226

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-F8 Heavy Chain Variable region

<400> 226

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

1 5 10 15

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

50 55 60

Lys Gly 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 Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210>

> 227

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-F8 Heavy Chain Constant region

<400> 227

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240  
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgceca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360  
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct 420  
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480  
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540  
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600  
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660  
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780  
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg 840  
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900  
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 228

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-F8 Heavy Chain Constant region

<400> 228

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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125

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

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

195 200  
 <210> 229  
 <211> 333  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> PA13R3P4-F8 Light Chain Variable region  
 <400> 229

gacattgtgc tcacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60  
 atatcctgca gagccagtga aagtgttgat agttatggca atagttttat gcactggtac 120  
 cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc ttgcatcaa cctagaacct 180  
 ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattgat 240

cctgtggagg ctgatgatgc tgcaacctat tactgtcagc aaaataatga ggatcctccg 300  
 acgttcggtg gagggaccaa gctggagctg aaa 333

<210> 230  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> PA13R3P4-F8 Light Chain Variable region

<400> 230

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 Asp Ser Tyr

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 231

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-F8 Light Chain Constant region

<400> 231

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgcct ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcaciaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 232

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-F8 Light Chain Constant region

<400> 232

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 Leu

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 233

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-G11 Heavy Chain Variable region

<400> 233

gaggtgcagc tccagcagtc tgggctgag ctgctgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg ctcttgcta tgaattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag attatcctg gagatggtga aactaagtac 180

aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcccat 300

ggtaactacc ttcttactg gggccaaggg actctgtgca ctgtctctgc a 351

<210> 234

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-G11 Heavy Chain Variable region

<400> 234

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

1 5 10 15

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

50 55 60

Lys Gly 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 Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 235

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-G11 Heavy Chain Constant region

<400> 235

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg cctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca 120

tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtccctca 180

ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt 420

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtccctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccacgcagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 236

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-G11 Heavy Chain Constant region

<400> 236

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130                      135                      140  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145                      150                      155                      160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
                          165                      170                      175  
  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
                          180                      185                      190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
                          195                      200  
 <210> 237  
 <211> 330  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> PA13R3P4-G11 Light Chain Variable region  
 <400> 237  
 gatattgtgt taacacagtc tctgcttcc ttagctgtgt ctctggggca gagggccacc 60  
 atctcatgca gggccagcca aagtgtcagt acatctcgct atagttatat gcactggtac 120  
  
 caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatcaagt atgcatcaa cctagaatct 180  
 ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccac 240  
 cctgtggagg aggaggatat tgcaacatat tactgtcagc acagttggga gattcccacg 300  
 ttcggctcgg ggaccaagct ggagctgaaa 330  
 <210> 238  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> PA13R3P4-G11 Light Chain Variable region  
 <400> 238  
 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 Gln Ser Val Ser Thr Ser  
                          20                      25                      30  
 Arg Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45  
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala  
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 Glu Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp  
85 90 95  
Glu Ile Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105 110

<210> 239

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-G11 Light Chain Constant region

<400> 239

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaagggtgg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 240

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-G11 Light Chain Constant region

<400> 240

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 Leu  
 85 90 95  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 100 105

<210> 241

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-H10 Heavy Chain Variable region

<400> 241

gaggttcaac tgcagcagtc tgggctgag ctgctgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg ctcttgcta tgaattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

ccctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttaccctg gagatggtga tactaacttc 180

aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcccat 300

ggtaaccacc tagcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 242

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-H10 Heavy Chain Variable region

<400> 242

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Ser Tyr 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Phe Asn Gly Lys Phe  
50 55 60  
Lys Gly 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 Phe Cys  
85 90 95  
Ala Arg Ser His Gly Asn His Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110  
Val Thr Val Ser Ala  
115

<210> 243

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-H10 Heavy Chain Constant region

<400> 243

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccttgggctg cctgtcaag gactacttc ccgaaccgt gacgggtgca 120

tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttc cggtgtcct acagtctca 180

ggactctact cctcagcag cgtgtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct 420

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag gtcctcacc gtctgcacc aggactggt gaattgcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc 660

aaagccaaag ggagccccc agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctccctg 840

ctggactccg acggctcctt cttctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 244

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-H10 Heavy Chain Constant region

<400> 244

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200

<210> 245

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-H10 Light Chain Variable region

<400> 245

gatattgttc tcaaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctaggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tacactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gtctgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gtcgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc cacgttcgga 300

ggggggacca agctggagct gaaa 324

<210> 246

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-H10 Light Chain Variable region

<400>

246

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 247

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-H10 Light Chain Constant region

<400> 247

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgcct ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg tgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 248

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA13R3P4-H10 Light Chain Constant region

<400>

248

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 Leu

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 249

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-A6 Heavy Chain Variable region

<400> 249

gaggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctgctgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg ctcttgcta tgaattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttaccctg gagatggtga aactaagtac 180

aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcccat 300

ggtaactacc ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 250

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-A6 Heavy Chain Variable region

<400> 250

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

1 5 10 15

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

50 55 60

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

115

<210> 251

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<

220><223> PA15R3P3-A6 Heavy Chain Constant region

<400> 251

|                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------|-----|
| gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg    | 60  |
| ggcacagcgg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca   | 120 |
| tggaaactcag gcgcccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtctgtcct acagtcctca | 180 |
| ggactctact ccttcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc     | 240 |
| tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc    | 300 |
| aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cttgggggga     | 360 |
| ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatct ccggaccctt      | 420 |
| gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg    | 480 |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac    | 540 |
| agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtcttcacc aggactggct gaatggcaag      | 600 |
| gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc     | 660 |
| aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag      | 720 |
| ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc    | 780 |
| gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg    | 840 |
| ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg    | 900 |
| cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg     | 960 |
| cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                 | 993 |

<210> 252

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-A6 Heavy Chain Constant region

<400> 252

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200

<210> 253

<

211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-A6 Light Chain Variable region

<400> 253

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gatattgtaa tgaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctaggga acgggtcacc    | 60  |
| atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tacactggta ccagcagaag | 120 |
| ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca accitggcttc tggagtccca | 180 |
| gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag  | 240 |
| gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcacc gttccccacc cacgttcgga  | 300 |
| ggggggacca agctggagct gaaa                                         | 324 |

<210> 254

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-A6 Light Chain Variable region

<400> 254

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

<210> 255

<211> 324



<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-A6 Light Chain Constant region

<400> 255

```

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccggcat ctgatgagca gttgaaatct      60
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag      120
tggaaggtgg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac      180
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag      240
aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag      300
agcttcaaca ggggagagtg ttaa                                           324

```

<210> 256

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-A6 Light Chain Constant region

<400> 256

```

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 Leu
          85          90          95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
          100         105

```

<210> 257

<211> 351

<212> DNA

### <213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-A7 Heavy Chain Variable region

<400> 257

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| gaggttcagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctgggtcttc agtgaagatt   | 60  |
| tcttgcgaagg ctcttggtcta tgaattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg | 120 |
| cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcttg gagatggtga aactaagtac   | 180 |
| aatggaaagt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatctctcag cacagcctac   | 240 |
| atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcccat   | 300 |
| ggtaaccacc ttcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a             | 351 |

<210> 258

&lt;211&gt; 117

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-A7 Heavy Chain Variable region

<400> 258

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

1                      5                      10                      15

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

50                      55                      60

Lys Gly 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 Phe Cys

85                      90                      95

Ala Arg Ser His Gly Asn His Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100                      105                      110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 259

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-A7 Heavy Chain Constant region

<400> 259

```
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg      60
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca    120
tggaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgttcct acagtcctca     180
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc      300

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcccc ccgtgccag cacctgaact cctgggggga      360
ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatct ccggaccct      420
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacaac     540
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcttgacc aggactggct gaatggcaag     600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccacgcagaa aaccatctcc     660
aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag     720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc     780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg     840
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gacaggtgg     900
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg     960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                  993
```

<210> 260

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-A7 Heavy Chain Constant region

<400> 260

```
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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
100 105 110  
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
115 120 125

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
195 200

<210> 261

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-A7 Light Chain Variable region

<400> 261

gacattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60  
ctgacctgca ctgccagctc aagtgtagt tccagttact tacactggta ccagcagaag 120  
ccaggatcct ccccaaaact ctggatttat agcacttcca acctggcttc tggagtccca 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc cacgttcgga 300

ggggggacca agttggaaat aaaa 324

<210> 262

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-A7 Light Chain Variable region

<400> 262

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 263

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-A7 Light Chain Constant region

<400> 263

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgtgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgcct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 264

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-A7 Light Chain Constant region

<400> 264

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 Leu

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 265

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-C9 Heavy Chain Variable region

<400> 265

gaggtccagc tgcagcaatc tggggctgag ctgctgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg ctcttggeta tgaattcagt tactactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga aactaagtac 180

aatggaaagt tcaagggttaa agccacactg actgcagaca aatcctccaa cacagcctat 240

atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcccat 300

ggtaactacc ttccttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 266

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-C9 Heavy Chain Variable region

<400> 266

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

1 5 10 15

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

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 267

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-C9 Heavy Chain Constant region

<400> 267

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca 120  
 tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgctg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240  
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300  
 aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360  
 ccgtcagtct tectcttccc cccaaaacc aaggacacce tcatgatctc cgggaccct 420  
 gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480  
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540  
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcttcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660  
 aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccac cgggatgag 720  
 ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780  
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg 840  
 ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900  
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 268

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-C9 Heavy Chain Constant region

<400> 268

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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
                         100                      105                      110

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

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
                         180                      185                      190  
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
                         195                      200

<210> 269

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-C9 Light Chain Variable region

<400> 269

ggcattctga tgaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtataagt tccaattact tgcattggta tcagcagaag 120

ccaggattct ccctaaact cttgatattat aggacatcca atctggcttc tggagtccca 180

gtctgcttca gtggcagtg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gtggaagatg ctgccactta ttactgccac cagtttcatc gttccccacc cacgttcgga 300

ggggggacca agctggagct gaaa 324

<210> 270

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-C9 Light Chain Variable region

<400> 270

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Phe Ser Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro

85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 271

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-C9 Light Chain Constant region

<400> 271

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 272

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA15R3P3-C9 Light Chain Constant region

<400> 272

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 Leu

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 273

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P2G6 Heavy Chain Variable region

<400> 273

gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcttgcaagg cttctggcta tgcattcagt tattactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttaccctg gagatggtga tactaactac 180

agtggaaggt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

attcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac 300

ggtaactatt ttccttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 274

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P2G6 Heavy Chain Variable region

<400> 274

Glu 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 Tyr 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 275

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P2G6 Heavy Chain Constant region

<400> 275

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtca 120

tggaaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggetgtcct acagtctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct 420

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttctcttac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 276

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P2G6 Heavy Chain Constant region

<400> 276

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

100 105 110

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

115 120 125  
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
130 135 140  
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
145 150 155 160

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

<210> 277

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P2G6 Light Chain Variable region

<400> 277

gatattgagc tgacccaatc tccagcaatc atgtctgcat ctctaggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta tttctgccag cagtggagta gtttcccgt cacgttcggt 300

ggagggacca agctggagct gaaa 324

<210> 278

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P2G6 Light Chain Variable region

<400> 278

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30  
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp  
35 40 45  
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
50 55 60

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

<210> 279

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P2G6 Light Chain Constant region

<400> 279

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgtcgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaagggtg ataacgcct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 280

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P2G6 Light Chain Constant region

<400> 280

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 Leu  
85 90 95  
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
100 105

<210> 281

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1A6 Heavy Chain Variable region

<400> 281

gaggttcagc tgcagcagtc tgggctgaa ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg cttctggcta tgcattcagt tattactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga tactaactac 180

agtggaaggt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

attcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac 300

ggtaactatt ttccttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 282

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1A6 Heavy Chain Variable region

<400> 282

Glu 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 Tyr 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Arg Phe  
50 55 60

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

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 283

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<

220><223> PA16R3-P1A6 Heavy Chain Constant region

<400> 283

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg  | 60  |
| ggcacagcgg cctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgca   | 120 |
| tggaaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtctca   | 180 |
| ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc   | 240 |
| tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc  | 300 |
| aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcca cgtgcccag cacctgaact cctgggggga    | 360 |
| ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct    | 420 |
| gaggtcatat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg  | 480 |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacaac | 540 |
| agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag   | 600 |
| gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc  | 660 |
| aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag  | 720 |

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttctcttac agcaagetca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 284

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1A6 Heavy Chain Constant region

<400> 284

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

<210> 285

<

211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1A6 Light Chain Variable region

<400> 285

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gatattgttc tcaaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc  | 60  |
| atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tacactggta ccagcagaag | 120 |
| ccaggatcct cccccaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca   | 180 |
| gtctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag | 240 |
| gttgaagatg ctgccactta ttactgccac cagcatcacc gttccccacc cacgttcgga  | 300 |
| gggggggacaa agttggaaat aaaa                                        | 324 |

<210> 286

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1A6 Light Chain Variable region

<400> 286

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

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser |  |
| 50 55 60                                                        |  |

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

<210> 287

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1A6 Light Chain Constant region

<400> 287

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct  | 60  |
| ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag | 120 |
| tggaagggtg ataacgcctt ccaatcggtt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac | 180 |
| agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accttgacgc tgagcaaagc agactacgag | 240 |
| aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag | 300 |
| agcttcaaca ggggagagtg ttaa                                        | 324 |

<210> 288

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1A6 Light Chain Constant region

<400> 288

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| 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 Leu  
85 90 95  
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
100 105

<210> 289

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1B5 Heavy Chain Variable region

<400> 289

gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60  
tcttgcaagg cttctggcta tgcattcagt tattactgga tgaactgggt gaagcagagg 120  
cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga tactaactac 180  
agtggaaggt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240  
attcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac 300  
ggtaactatt ttccttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 290

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1B5 Heavy Chain Variable region

<400> 290

Glu 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 Tyr 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Arg Phe  
50 55 60

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

Val Thr Val Ser Ala  
115

<210> 291

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1B5 Heavy Chain Constant region

<400> 291

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg 60  
ggcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca 120  
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgttctt acagtcttca 180  
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240  
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 360  
ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccctt 420  
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480  
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540  
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600  
gagtacaagt gcaaggtctc caacaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660  
aaagccaaag ggagcccccg agaaccacag gtgtacacc tgcctccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780  
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840  
ctggactcgg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900  
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg 960  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 292

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1B5 Heavy Chain Constant region

<400> 292

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200

<210> 293

<211> 334

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1B5 Light Chain Variable region

<400> 293

```

gatattgtgc taacacagtc tctgcttcc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc      60
atctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactgggtc      120
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatcaagt atgcatccaa cctagaatct      180
ggggtccttg ccaggttcag tggcagtgga tctgggacag acttcaccct caacatccat      240

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acggttggga gcttcattc      300
acgttcggct cggggaccaa gctggagctg aaac                                334

```

<210> 294

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1B5 Light Chain Variable region

<400> 294

```

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 Lys Ser Val Ser Thr Ser
          20           25           30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
          35           40           45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
          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 Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Gly Trp
          85           90           95

Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
          100          105          110

```



<210> 295

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1B5 Light Chain Constant region

<400> 295

```
cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccggcat ctgatgagca gttgaaatct      60
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag      120
tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac      180
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag      240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaag      300
agcttcaaca ggggagagtg ttaa                                           324
```

<210> 296

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1B5 Light Chain Constant region

<400> 296

```
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 Leu
           85           90           95

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

<210> 297

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1E5 Heavy Chain Variable region

<400> 297

```

gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt      60
tcctgcaagg ctcttggtta tgcattcagt tattactgga tgaactgggt gaagcagagg      120
cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttattcctg gagatggtga tactaactac      180
agtgggaaggt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac      240

attcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac      300
ggtaactatt ttcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a                351

```

<210> 298

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1E5 Heavy Chain Variable region

<400> 298

```

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

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
           100          105          110

```

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 299

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1E5 Heavy Chain Constant region

<400> 299

```
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg      60
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtca    120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgttcct acagtctca      180

ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc      300
aaatcttgtg acaaaaactca cacatgccca ccgtgccagc cacctgaact cctgggggga      360
ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccctt      420
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac      540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag      600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      660
aaagccaaag ggagcccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag      720
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc      780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg      840
ctggactccg acggctcctt cttctcttac agcaagctca ccgtggacaa gacgaggtgg      900
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg      960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                  993
```

<210> 300

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1E5 Heavy Chain Constant region

<400> 300

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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
                   100                    105                    110

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

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
                   180                    185                    190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
                   195                    200

<210> 301

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1E5 Light Chain Variable region

<400> 301

gacattgtga tgaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

ctgacctgca ctgccagttc aagtgttagt tccagttact tacactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacttcca acctggcttc tggagtccca 180

gtctgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc cacgttcgga 300

ggggggacca agctggagct gaaa 324

<210> 302

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1E5 Light Chain Variable region

<400> 302

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 303

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1E5 Light Chain Constant region

<400> 303

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac tccccccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataagccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc acctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 304

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1E5 Light Chain Constant region

<400> 304

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 Leu

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 305

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1H5 Heavy Chain Variable region

<400> 305

gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg ctcttgcta tgcattcagt tattactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagt gattggacag atttatcctg gagatggtga tactaactac 180

agtggaaggt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

attcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac 300

ggtaactatt ttcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 306

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1H5 Heavy Chain Variable region

<400> 306

Glu 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 Tyr 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 307

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1H5 Heavy Chain Constant region

<400> 307

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg   | 60  |
|                                                                     |     |
| ggcacagcgg ccttgggtctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtca  | 120 |
| tggaaactcag gcgcccctgac cagcggcgctg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca | 180 |
| ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc     | 240 |
| tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc   | 300 |
| aaatcttgtg acaaaactca cacatgccc cgtgcccag cacctgaact cctgggggga     | 360 |
| ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt   | 420 |
| gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg   | 480 |
|                                                                     |     |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac   | 540 |
| agcacgtacc gtgtggtcag cgtctctacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag    | 600 |
| gagtacaagt gcaaggcttc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc    | 660 |
| aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag    | 720 |
| ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc   | 780 |
| gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg   | 840 |
| ctggactccg acggctcctt cttctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg    | 900 |
|                                                                     |     |
| cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg   | 960 |
| cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                | 993 |

<210> 308

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1H5 Heavy Chain Constant region

<400> 308

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160

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

<210> 309

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1H5 Light Chain Variable region

<400> 309

gatattgtga tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atatcctgca gagccagtg aagtgttgat agttatggca atagttttat gcactggtac 120

cagcagaaag caggacagcc acccaaactc ctcatctatc ttgcatccaa cctagaatct 180

ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcacct caccattgat 240

cctgtggagg ctgatgatgc tgcaacctat tactgtcaac aacattatag tactcctccg 300

acgttcggtg gagggacaaa gttggaaata aaa 333

<210> 310

<211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> PA16R3-P1H5 Light Chain Variable region  
 <400> 310

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

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

<210> 311  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> PA16R3-P1H5 Light Chain Constant region

<400> 311  
 cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60  
 ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120  
 tggaagggtg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180  
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240  
 aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300  
 agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 312

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA16R3-P1H5 Light Chain Constant region

<400> 312

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 Leu

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 313

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1D8 Heavy Chain Variable region

<400> 313

gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg cttctggcta tgcattcagt tattactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttaccctg gagatgggtga tactaactac 180

agtggaaggt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

attcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac 300

ggtaactatt ttccttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 314

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1D8 Heavy Chain Variable region

<400> 314

Glu 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 Tyr 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210

> 315

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1D8 Heavy Chain Constant region

<400> 315

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca 120

tggaaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgttcct acagtctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cactgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacaccc tcatgatctc cggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgctctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggctcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 316

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1D8 Heavy Chain Constant region

<400> 316

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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 195 200

<210> 317

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1D8 Light Chain Variable region

<400> 317

gatattgtga taactcagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60  
 atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tacactggta ccagcagaag 120  
 ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180  
 gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccattta ttactgccag cagtgggaatt atctctctat cacgttcggc 300  
 tcggggacca agctggaaat caaa 324

<210> 318

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1D8 Light Chain Variable region

<400> 318

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

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

Ile Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
                     100                      105

<210> 319

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1D8 Light Chain Constant region

<400> 319

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaagggtg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc acctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 320

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1D8 Light Chain Constant region

<400> 320

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 Leu  
                     85                      90                      95

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

<210> 321

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1E5 Heavy Chain Variable region

<400> 321

gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt                      60  
 tcttgcaagg cttctggcta tgcattcagt tattactgga tgaactgggt gaagcagagg                      120  
 cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttatcctg gagatggtga tactaactac                      180  
 agtgggaaggt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac                      240

attcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac                      300  
 ggtaactatt ttccttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a                      351

<210> 322

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1E5 Heavy Chain Variable region

<400> 322



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

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

<210> 323

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1E5 Heavy Chain Constant region

<400> 323

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg  | 60  |
| ggcacagcgg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtca  | 120 |
| tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtctct acagtcctca | 180 |
|                                                                    |     |
| ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc   | 240 |
| tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc  | 300 |
| aaatcttgtg acaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga  | 360 |
| ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt   | 420 |
| gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg  | 480 |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac  | 540 |

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtccctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcctccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 324

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1E5 Heavy Chain Constant region

<400> 324

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140  
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
145 150 155 160  
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
180 185 190  
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
195 200

<210> 325

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1E5 Light Chain Variable region

<400> 325

gacattgtaa tgaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

ataacctgca gtgccagctc aagtataagt tccaattact tgcattggta tcagcagaag 120

ccaggattct cccctaaact cttgatttat aggacatcca atctggcttc tggagtccca 180

gtctgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaattgg caccatggag 240

gtgaaagatg ttgccactta ctactgccag cagggtagta gtataccatt cacgttcggc 300

tcggggacca agctggaaat aaaa 324

<210> 326

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1E5 Light Chain Variable region

<400> 326

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Phe Ser Pro Lys Leu Leu

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

Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Ser Ile Pro  
 85 90 95  
 Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 327

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1E5 Light Chain Constant region

<400> 327

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccggcat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 328

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1E5 Light Chain Constant region

<400> 328

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 Leu  
85 90 95  
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
100 105

<210> 329

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1H5 Heavy Chain Variable region

<400> 329

gaggttcagc tgcagcagtc tgggctgaa ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg ctcttgcta tgcattcagt tattactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

ccctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttaccctg gagatggtga tactaactac 180

agtggaaggt tcaagggtaa agccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

attcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagatcgcac 300

ggtaactatt ttccttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 330

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1H5 Heavy Chain Variable region

<400> 330

Glu 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 Tyr 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 Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Arg Phe  
50 55 60  
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

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

115

<210> 331

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1H5 Heavy Chain Constant region

<400> 331

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccttgggctg cctgttcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtca 120

tggaaactcag gcgcccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtctca 180

ggactctact cctcagcag cgtgttgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct 420

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag gtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc 660

aaagccaaag ggagccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctccctg 840

ctggactccg acggctcctt cttctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 332

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1H5 Heavy Chain Constant region

<400> 332

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200

<210> 333

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1H5 Light Chain Variable region

<400> 333

gacattgttc tcaaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctaggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcaactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gtctgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gtcgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccacac gtctggaggg 300

gggaccaaac tggaaatcaa a 321

<210> 334

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1H5 Light Chain Variable region

<400> 334

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80



Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser His

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 335

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1H5 Light Chain Constant region

<400> 335

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagcttgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttaa 324

<210> 336

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PA18R3-P1H5 Light Chain Constant region

<400> 336

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 Leu  
85 90 95

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

<210> 337

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized PIC4 light chain variable region

<400> 337

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

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

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

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

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

65 70 75 80  
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro  
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 338

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized PIC4 full light chain

<400> 338

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

1 5 10 15

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 339

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized P1C4-H0 heavy chain variable region

<400> 339

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

                    100                      105                      110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 340

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized P1C4-H2 heavy chain variable region

<400> 340

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 Glu Phe Ser Tyr Tyr  
                     20                      25                      30  
  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                     35                      40                      45  
 Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe  
                     50                      55                      60  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 341

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized P1C4-H4 heavy chain variable region

<400> 341

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 Glu Phe Ser Tyr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 342

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized PIC4 heavy chain constant region

<400> 342

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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225                      230                      235                      240  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
                          245                      250                      255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
                          260                      265                      270  
  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
                          275                      280                      285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
                          290                      295                      300  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 305                      310                      315                      320  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                          325                      330  
  
 <210> 343  
 <211> 444  
 <212>  
 PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Humanized P1C4 H0 IgG2-4 Hybrid  
 <400> 343  
 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 Gly Thr Phe Ser Tyr Tyr  
                          20                      25                      30  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                          35                      40                      45  
 Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe  
  
                          50                      55                      60  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
  
 115 120 125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn  
  
 180 185 190  
 Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro  
 210 215 220  
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 225 230 235 240  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
  
 245 250 255  
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
 260 265 270  
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 275 280 285  
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 290 295 300  
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
  
 305 310 315 320  
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 325 330 335  
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln  
 340 345 350



Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
355 360 365  
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
370 375 380  
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
385 390 395 400  
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu  
405 410 415  
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
420 425 430  
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
435 440  
<210> 344  
<211> 443  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Humanized PIC4 H0 IgG2A330S/P331S  
<400> 344  
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 Gly Thr Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30  
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 100                                                             | 105 | 110 |     |
| Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu |     |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
385 390 395 400

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440

<210> 345  
<211> 444  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Humanized PIC4 H0 IgG4S228P  
<400> 345

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 Gly Thr Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30

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

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 100                                                             | 105 | 110 |     |
| Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu |     |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440

<210> 346

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized PIC4 H2 IgG2-4 Hybrid

<400> 346

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 Glu Phe Ser Tyr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 100                                                             | 105 | 110 |
| Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |
| Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |
| Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 |
|                                                                 |     | 160 |
|                                                                 |     |     |
| Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |
| Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |
| Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |
| Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |
|                                                                 |     |     |
| Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |
| Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |
| Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |
|                                                                 |     |     |
| Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |
| Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 |
| Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |
| Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
370 375 380

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

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu  
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
435 440

<210> 347  
<211> 443  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Humanized P1C4 H2 IgG2A330S/P331S  
<400> 347

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 Glu Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30

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

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
115 120 125  
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
130 135 140  
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
145 150 155 160  
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
165 170 175  
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn  
180 185 190  
Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
195 200 205  
Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro  
210 215 220  
Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
225 230 235 240  
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
245 250 255  
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn  
260 265 270  
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
275 280 285  
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
290 295 300  
Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
305 310 315 320  
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
325 330 335  
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu  
340 345 350  
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe



355                      360                      365  
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 370                      375                      380  
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 385                      390                      395                      400  
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
  
 405                      410                      415  
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 420                      425                      430  
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435                      440  
 <210> 348  
 <211> 444  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Humanized P1C4 H2 IgG4S228P  
 <400> 348  
 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 Glu Phe Ser Tyr Tyr  
 20                      25                      30  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35                      40                      45  
 Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50                      55                      60  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100                      105                      110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |
| Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly |     |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |     |

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 370 375 380  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu  
 405 410 415  
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 435 440

<210> 349

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized P1C4 H4 IgG2-4 Hybrid

<400> 349

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 Glu Phe Ser Tyr Tyr  
 20 25 30  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Asn Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370                      375                      380  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
  
 385                      390                      395                      400  
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu  
  
                     405                      410                      415  
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
  
                     420                      425                      430  
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
  
                     435                      440  
 <210> 350  
 <211> 443  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Humanized P1C4 H4 IgG2A330S/P331S  
  
 <400> 350  
 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 Glu Phe Ser Tyr Tyr  
                     20                      25                      30  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                     35                      40                      45  
 Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Asn Gly Lys Phe  
                     50                      55                      60  
  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
                     100                      105                      110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
                     115                      120                      125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
130 135 140

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

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn  
180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro  
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn  
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
290 295 300

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu  
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
355 360 365

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

370                      375                      380  
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 385                      390                      395                      400  
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
                     405                      410                      415  
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
                     420                      425                      430  
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                     435                      440  
 <210> 351  
 <211> 444  
  
 <212> PRT  
 <213> Humanized P1C4 H4 IgG4S228P  
 <400> 351  
 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 Glu Phe Ser Tyr Tyr  
                     20                      25                      30  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                     35                      40                      45  
 Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Asn Gly Lys Phe  
  
                     50                      55                      60  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
                     100                      105                      110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
  
                     115                      120                      125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130                      135                      140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145                      150                      155                      160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
                          165                      170                      175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
  
                          180                      185                      190  
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
                          195                      200                      205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro  
                          210                      215                      220  
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 225                      230                      235                      240  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
  
                          245                      250                      255  
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
                          260                      265                      270  
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
                          275                      280                      285  
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
                          290                      295                      300  
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
  
 305                      310                      315                      320  
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
                          325                      330                      335  
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln  
                          340                      345                      350  
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
                          355                      360                      365  
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
  
 370                      375                      380



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

435 440

<210> 352

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 352

Tyr Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 353

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 353

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 354

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 354

Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr

1 5

<210> 355

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 355

Ser Ser Tyr Leu His

1 5

<210> 356

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 356

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 357

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 357

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 358

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> alemtuzumab monoclonal antibody

<400> 358

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Phe Ile Arg Asp Lys Ala Lys Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Pro

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Val Thr Met Leu Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln

65 70 75 80

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

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

385 390 395 400  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 405 410 415  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 420 425 430  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 435 440 445  
 Pro Gly Lys  
 450

<210> 359

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> benralizumab monoclonal antibody

<400> 359

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

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

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 325 330 335  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 340 345 350  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 355 360 365  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 370 375 380  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 385 390 395 400  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 405 410 415  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 420 425 430  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 435 440 445  
 Pro Gly Lys  
 450  
 <210> 360  
 <211> 453  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> bevacizumab monoclonal antibody  
 <400> 360  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe  
 50 55 60

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

305                      310                      315                      320  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
                          325                      330                      335  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
                          340                      345                      350  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln  
  
                          355                      360                      365  
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
                          370                      375                      380  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 385                      390                      395                      400  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
                          405                      410                      415  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
  
                          420                      425                      430  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
                          435                      440                      445  
 Leu Ser Pro Gly Lys  
                          450  
 <210> 361  
 <211> 455  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> bimekizumab monoclonal antibody  
 <400> 361  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
  
                          20                      25                      30  
 Asn Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                          35                      40                      45  
 Ala Thr Ile Thr Tyr Glu Gly Arg Asn Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val



50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Ser Pro Pro Gln Tyr Tyr Glu Gly Ser Ile Tyr Arg Leu Trp Phe  
                     100                      105                      110  
 Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
                     115                      120                      125  
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser  
                     130                      135                      140  
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
  
 145                      150                      155                      160  
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
                     165                      170                      175  
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
                     180                      185                      190  
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys  
                     195                      200                      205  
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu  
  
 210                      215                      220  
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 225                      230                      235                      240  
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
                     245                      250                      255  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
                     260                      265                      270  
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
  
                     275                      280                      285  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
                     290                      295                      300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 305 310 315 320  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 325 330 335  
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 340 345 350  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys  
 355 360 365  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 370 375 380  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 385 390 395 400  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 405 410 415  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 420 425 430  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 435 440 445  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450 455  
 <210> 362  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> cantuzumab rvtansine monoclonal antibody  
 <400> 362  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Phe Thr Tyr Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met  
 35 40 45

Gly Trp Ile Asp Thr Thr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

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

Leu Gln Ile Lys Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Pro Tyr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
260 265 270

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

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

290 295 300  
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320

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

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

Lys

<210> 363

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> codrituzumab monoclonal antibody

<400> 363

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 Asp Tyr  
20 25 30  
Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35                                      40                                      45  
 Gly Ala Leu Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe  
 50                                      55                                      60  
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85                                      90                                      95  
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100                                      105                                      110  
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 115                                      120                                      125  
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 130                                      135                                      140  
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 165                                      170                                      175  
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180                                      185                                      190  
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195                                      200                                      205  
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210                                      215                                      220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225                                      230                                      235                                      240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 245                                      250                                      255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 260                                      265                                      270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275                                      280                                      285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
370 375 380

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
405 410 415

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

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

<210> 364

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> dalotuzumab monoclonal antibody

<400> 364

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Gly Gly  
20 25 30

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

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 35                                                              | 40  | 45  |     |
| Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Asn Tyr Lys Pro Ser Leu |     |     |     |
| 50                                                              | 55  | 60  |     |
| Lys Asp Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser |     |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |     |
|                                                                 | 85  | 90  | 95  |
| Ala Arg Tyr Gly Arg Val Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |     |
| Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu |     |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 365

<211> 391

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> efalizumab monoclonal antibody

<400> 365

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ile Tyr Phe Tyr Gly Thr Thr Tyr Phe



35                      40                      45  
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
 50                      55                      60  
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser  
 65                      70                      75                      80  
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
  
 85                      90                      95  
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
 100                      105                      110  
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
 115                      120                      125  
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys  
 130                      135                      140  
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu  
  
 145                      150                      155                      160  
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 165                      170                      175  
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 180                      185                      190  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 195                      200                      205  
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
  
 210                      215                      220  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 225                      230                      235                      240  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 245                      250                      255  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 260                      265                      270  
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
  
 275                      280                      285

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
 290 295 300  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 305 310 315 320  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 325 330 335  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 340 345 350  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 355 360 365  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 370 375 380  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 385 390  
 <210> 366  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> elotuzumab monoclonal antibody  
 <400> 366

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

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
260 265 270

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

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
325 330 335

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

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

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

Lys

<210> 367

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> enavatuzumab monoclonal antibody

<400> 367

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

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

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

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380

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

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

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

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

Lys

<210> 368

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> enokizumab monoclonal antibody

<400> 368

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 Gly Thr Phe Ser Tyr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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 Ala Asp Tyr Tyr Gly Ser Asp Tyr Val Lys Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser  
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu  
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
260 265 270

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

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
305 310 315 320

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

325 330 335  
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
340 345 350

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
385 390 395 400

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

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 369

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> etrolizumab monoclonal antibody

<400> 369

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

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

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys  
50 55 60

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



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

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
370 375 380

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

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

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

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

<210> 370

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> farletuzumab monoclonal antibody

<400> 370

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

1 5 10 15

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

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

Ala Met Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

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

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

<210> 371

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ficlatuzumab monoclonal antibody

<400> 371

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

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 50                                                              | 55  | 60  |     |
| Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr 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 Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr |     |     |     |
|                                                                 | 100 | 105 | 110 |
| Leu Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro |     |     |     |
|                                                                 | 115 | 120 | 125 |
| Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly |     |     |     |
|                                                                 | 130 | 135 | 140 |
| Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln |     |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 | 175 |
| Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser |     |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 | 190 |
| Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser |     |     |     |
|                                                                 | 195 | 200 | 205 |
| Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr |     |     |     |
|                                                                 | 210 | 215 | 220 |
| His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg |     |     |     |
|                                                                 | 245 | 250 | 255 |
| Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro |     |     |     |
|                                                                 | 260 | 265 | 270 |
| Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala |     |     |     |
|                                                                 | 275 | 280 | 285 |
| Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val |     |     |     |
|                                                                 | 290 | 295 | 300 |

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 372

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> imgatuzumab monoclonal antibody

<400> 372

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 Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Phe Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe

50                      55                      60  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 Leu Ser Pro Gly Gly Tyr Tyr Val Met Asp Ala Trp Gly Gln  
  
                     100                      105                      110  
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
                     115                      120                      125  
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala  
                     130                      135                      140  
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 145                      150                      155                      160  
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
  
                     165                      170                      175  
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
                     180                      185                      190  
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys  
                     195                      200                      205  
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
                     210                      215                      220  
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
  
 225                      230                      235                      240  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
                     245                      250                      255  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
                     260                      265                      270  
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
                     275                      280                      285  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
  
 290                      295                      300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 325 330 335  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 340 345 350  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 405 410 415  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440 445  
 Gly

<210> 373

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> itolizumab monoclonal antibody

<400> 373

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



Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

85 90 95

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

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
260 265 270

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

275 280 285

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

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

340 345 350  
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365  
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380  
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400  
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415  
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430  
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
435 440 445  
Lys

<210> 374

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> lifastuzumab vedotin monoclonal antibody

<400> 374

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

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

35                      40                      45  
 Ala Thr Ile Gly Arg Val Ala Phe His Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Met  
 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 His Arg Gly Phe Asp Val Gly His Phe Asp Phe Trp Gly Gln  
 100                      105                      110  
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
 115                      120                      125  
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala  
  
 130                      135                      140  
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 145                      150                      155                      160  
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
 165                      170                      175  
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
 180                      185                      190  
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys  
  
 195                      200                      205  
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
 210                      215                      220  
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
 225                      230                      235                      240  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 245                      250                      255  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
  
 260                      265                      270  
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275                      280                      285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 325 330 335  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 340 345 350  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 405 410 415  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440 445  
 Gly Lys  
 450  
 <210> 375  
 <211> 453  
 <212>  
 > PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> ligelizumab monoclonal antibody  
 <400> 375  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Met Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Trp Tyr  
 20 25 30

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

275                      280                      285  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 290                      295                      300  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
  
 305                      310                      315                      320  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 325                      330                      335  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 340                      345                      350  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
 355                      360                      365  
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
  
 370                      375                      380  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 385                      390                      395                      400  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
 405                      410                      415  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
 420                      425                      430  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
  
 435                      440                      445  
 Leu Ser Pro Gly Lys  
 450  
 <210> 376  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> lodelcizumab monoclonal antibody  
 <400> 376  
 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 Ser Thr Met

20 25 30  
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Glu His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Asn Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
  
 100 105 110  
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
 115 120 125  
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly  
 130 135 140  
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
  
 165 170 175  
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 180 185 190  
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser  
 195 200 205  
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr  
 210 215 220  
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser  
  
 225 230 235 240  
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 245 250 255  
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
 260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
275 280 285

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

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
340 345 350

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

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
370 375 380

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

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

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

420 425 430

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

<210> 377

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> lorvotuzumab mertansine monoclonal antibody

<400> 377

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

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



|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 20                                                              | 25  | 30  |     |
| Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val |     |     |     |
| 35                                                              | 40  | 45  |     |
| Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Phe Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val |     |     |     |
| 50                                                              | 55  | 60  |     |
| Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr |     |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |     |
| Ala Arg Met Arg Lys Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr |     |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |     |
| Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro |     |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |

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

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

340 345 350  
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
355 360 365  
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
370 375 380  
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
385 390 395 400  
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415  
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
420 425 430  
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440 445

<210> 378

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mogamulizumab monoclonal antibody

<400> 378

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

1 5 10 15

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

20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Ser Ala Ser Thr Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Arg His Ser Asp Gly Asn Phe Ala Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125  
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
  
 130 135 140  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145 150 155 160  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 165 170 175  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
 180 185 190  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
  
 195 200 205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
 210 215 220  
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
  
 260 265 270

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

<210> 379

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> motavizumab monoclonal antibody

<400> 379

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

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

260 265 270  
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
  
 305 310 315 320  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 325 330 335  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 340 345 350  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
  
 370 375 380  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 405 410 415  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
  
 435 440 445  
 Gly Lys  
 450  
 <210> 380  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> obinutuzumab monoclonal antibody  
 <400> 380  
 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 Ala Phe Ser Tyr Ser  
                   20                    25                    30  
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
  
                   35                    40                    45  
 Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe  
                   50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
  
                   100                    105                    110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
                   115                    120                    125  
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
                   130                    135                    140  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145                    150                    155                    160  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
  
                   165                    170                    175  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
                   180                    185                    190  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
                   195                    200                    205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
                   210                    215                    220  
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
  
 225                    230                    235                    240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
                   245                    250                    255

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

<210> 381

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ocaratuzumab monoclonal antibody

<400> 381



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

245 250 255  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 260 265 270  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

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

340 345 350  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 355 360 365  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 370 375 380  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 385 390 395 400  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 420 425 430  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 435 440 445

Pro Gly

450

<210> 382

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> omalizumab monoclonal antibody

<400> 382

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ser Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

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

50 55 60

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 383

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> parsatuzumab monoclonal antibody

<400> 383

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Leu Asp Asn Ser Gly Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225                      230                      235                      240  
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
  
                          245                      250                      255  
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
                          260                      265                      270  
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
                          275                      280                      285  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
                          290                      295                      300  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
  
 305                      310                      315                      320  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
                          325                      330                      335  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
                          340                      345                      350  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln  
                          355                      360                      365  
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
  
 370                      375                      380  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 385                      390                      395                      400  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
                          405                      410                      415  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
                          420                      425                      430  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
  
                          435                      440                      445  
 Leu Ser Pro Gly Lys  
                          450  
 <210> 384  
 <211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> pateclizumab monoclonal antibody

<400> 384

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Asn Asn Pro Tyr Asn Ala Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Arg Pro Thr Met Leu Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 385

<211> 452

<212> PRT



<213> Artificial Sequence

<220><223> perakizumab monoclonal antibody

<400> 385

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Asp Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 225                      230                      235                      240  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
                          245                      250                      255  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
                          260                      265                      270  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
                          275                      280                      285  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
                          290                      295                      300  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 305                      310                      315                      320  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
                          325                      330                      335  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
                          340                      345                      350  
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
                          355                      360                      365  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
                          370                      375                      380  
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 385                      390                      395                      400  
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
                          405                      410                      415  
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
                          420                      425                      430  
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
                          435                      440                      445  
 Ser Pro Gly Lys  
                          450  
 <210> 386  
 <211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> pertuzumab monoclonal antibody

<400> 386

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210                      215                      220  
 Thr His  
 225  
 <210> 387  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> pidilizumab monoclonal antibody  
 <400> 387  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
  
 20                      25                      30  
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met  
 35                      40                      45  
 Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe  
 50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys  
  
 85                      90                      95  
 Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100                      105                      110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115                      120                      125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130                      135                      140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
  
 145                      150                      155                      160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165                      170                      175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180                      185                      190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195                      200                      205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
  
 210                      215                      220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225                      230                      235                      240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245                      250                      255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260                      265                      270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
  
 275                      280                      285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290                      295                      300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305                      310                      315                      320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325                      330                      335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
  
 340                      345                      350  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355                      360                      365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370                      375                      380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385                      390                      395                      400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
  
 405                      410                      415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420                      425                      430

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

435 440 445

<210> 388

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> quilizumab monoclonal antibody

<400> 388

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Thr 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 Asn Trp Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 389

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> rontalizumab monoclonal antibody

<400> 389

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ser Ile Asn Pro Asp Tyr Asp Ile Thr Asn Tyr Asn Gln Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Leu Asp Lys Ser Lys Arg Thr Ala 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 Ser Trp Ile Ser Asp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190



Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 390

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> sofituzumab vedotin monoclonal antibody

<400> 390

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195                      200                      205  
 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr  
 210                      215                      220  
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
  
 225                      230                      235                      240  
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 245                      250                      255  
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
 260                      265                      270  
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 275                      280                      285  
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
  
 290                      295                      300  
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305                      310                      315                      320  
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325                      330                      335  
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 340                      345                      350  
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
  
 355                      360                      365  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370                      375                      380  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385                      390                      395                      400  
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405                      410                      415  
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
  
 420                      425                      430  
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435                      440                      445

<210> 391

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> solanezumab monoclonal antibody

<400> 391

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Asn Ser Val Gly Asn Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val

50 55 60

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 210 215 220  
  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 225 230 235 240  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 245 250 255  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 260 265 270  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 275 280 285  
  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 290 295 300  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 305 310 315 320  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 325 330 335  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 340 345 350  
  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 355 360 365  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 370 375 380  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 385 390 395 400  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 405 410 415  
  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 420 425 430  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440  
 <210> 392

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> suvizumab monoclonal antibody

<400> 392

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 Asn Ser

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr 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

Ser Arg Gly Ile Pro Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210

215

220

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

225

230

235

240

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

245

250

255

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

260

265

270

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

275

280

285

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

290

295

300

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

305

310

315

320

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

325

330

335

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

340

345

350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355

360

365

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

370

375

380

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

385

390

395

400

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

405

410

415

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

420

425

430

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

435

440

445

<210> 393

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> teplizumab monoclonal antibody

<400> 393

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 Tyr

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 Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val

50 55 60  
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110  
Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

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

130 135 140  
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160  
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175  
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190  
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205



Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
 210 215 220  
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 440 445  
 Lys

<210> 394

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> tildrakizumab monoclonal antibody

<400> 394

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 Ile Phe Ile Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gln Ile Phe Pro Ala Ser Gly Ser Ala Asp Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro |     |     |     |
|                                                                 | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |
| Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val |     |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |     |
| Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |     |
| Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp |     |     |     |
| 385                                                             | 390 | 395 | 400 |
| Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp |     |     |     |
| 405                                                             | 410 | 415 |     |
| Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His |     |     |     |
| 420                                                             | 425 | 430 |     |
| Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys         |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 435                                                             | 440 | 445 |     |

<210> 395

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> tocilizumab monoclonal antibody

<400> 395

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
260 265 270

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

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

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340 345 350

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

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380

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

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

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

420 425 430

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

Lys

<210> 396

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> trastuzumab monoclonal antibody

<400> 396

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

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

180 185 190

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

195                      200                      205  
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

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

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

340                      345                      350  
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
355                      360                      365  
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
370                      375                      380  
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
385                      390                      395                      400  
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405                      410                      415  
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
420                      425                      430  
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
435                      440                      445

Gly Lys

450

<210> 397

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> trastuzumab emtansine monoclonal antibody

<400> 397

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

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

20 25 30  
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45  
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

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

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

85 90 95  
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110  
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

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

130 135 140  
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

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

165 170 175  
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190



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

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly

<210> 398

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> tregalizumab monoclonal antibody

<400> 398

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ser Ala Ser Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Ala Trp Phe Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

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

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

245 250 255  
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
260 265 270  
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
275 280 285  
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
290 295 300  
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320  
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
325 330 335  
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
340 345 350  
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn  
355 360 365  
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380  
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
385 390 395 400  
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
405 410 415  
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430  
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445  
Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 399

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> vedolizumab monoclonal antibody

<400> 399

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Glu Ser Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

|            |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
|------------|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|
|            |                                  |     |     | 405 |     |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |  |  |  |  |
| Asp        | Lys                              | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met |  |  |  |  |
|            |                                  |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     |     | 430 |     |  |  |  |  |
| His        | Glu                              | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser |  |  |  |  |
|            |                                  | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |  |  |  |  |
| Pro        | Gly                              | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
|            |                                  | 450 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| <210>      | 400                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| <211>      | 448                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| <212>      | PRT                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| <213>      | Artificial Sequence              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| <220><223> | vorsetuzumab monoclonal antibody |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| <400>      | 400                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| 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 | Asn | Tyr |  |  |  |  |
|            |                                  |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |  |  |  |
| Gly        | Met                              | Asn | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Lys | Trp | Met |  |  |  |  |
|            |                                  | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |  |  |  |
| Gly        | Trp                              | Ile | Asn | Thr | Tyr | Thr | Gly | Glu | Pro | Thr | Tyr | Ala | Asp | Ala | Phe |  |  |  |  |
|            | 50                               |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Lys        | Gly                              | Arg | Val | Thr | Met | Thr | Arg | Asp | Thr | Ser | Ile | Ser | Thr | Ala | Tyr |  |  |  |  |
| 65         |                                  |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |  |  |  |
|            |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Met        | Glu                              | Leu | Ser | Arg | Leu | Arg | Ser | Asp | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |  |  |  |  |
|            |                                  |     |     | 85  |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |  |  |  |  |
| Ala        | Arg                              | Asp | Tyr | Gly | Asp | Tyr | Gly | Met | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr |  |  |  |  |
|            |                                  |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |  |  |  |
| Thr        | Val                              | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro |  |  |  |  |
|            |                                  |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |  |  |  |  |
| Leu        | Ala                              | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly |  |  |  |  |
|            | 130                              |     |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |  |  |  |  |

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

|            |                                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------|--------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 385        |                                            |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| Ser        | Asp                                        | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser |
|            |                                            |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
| Arg        | Trp                                        | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala |
|            |                                            |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
| Leu        | His                                        | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Lys |
|            |                                            | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |
| <210>      | 401                                        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211>      | 448                                        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212>      | PRT                                        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <213>      | Artificial Sequence                        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <220><223> | vorsetuzumab mafodotin monoclonal antibody |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <400>      | 401                                        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 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 | Asn | Tyr |
|            |                                            |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gly        | Met                                        | Asn | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Lys | Trp | Met |
|            |                                            | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Gly        | Trp                                        | Ile | Asn | Thr | Tyr | Thr | Gly | Glu | Pro | Thr | Tyr | Ala | Asp | Ala | Phe |
|            | 50                                         |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Lys        | Gly                                        | Arg | Val | Thr | Met | Thr | Arg | Asp | Thr | Ser | Ile | Ser | Thr | Ala | Tyr |
| 65         |                                            |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Met        | Glu                                        | Leu | Ser | Arg | Leu | Arg | Ser | Asp | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|            |                                            |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Ala        | Arg                                        | Asp | Tyr | Gly | Asp | Tyr | Gly | Met | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr |
|            |                                            |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Thr        | Val                                        | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro |
|            |                                            |     | 115 |     |     |     | 120 |     |     |     |     |     | 125 |     |     |
| Leu        | Ala                                        | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly |
|            | 130                                        |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     |     | 140 |     |     |     |



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

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

<210> 402

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> yttrium 90 Y clivatuzumab tetraxetan monoclonal antibody

<400> 402

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

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

145                      150                      155                      160  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
                                  165                      170                      175  
  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
                                  180                      185                      190  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
                                  195                      200                      205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
                                  210                      215                      220  
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
 225                      230                      235                      240  
  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
                                  245                      250                      255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
                                  260                      265                      270  
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
                                  275                      280                      285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
                                  290                      295                      300  
  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305                      310                      315                      320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
                                  325                      330                      335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
                                  340                      345                      350  
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
                                  355                      360                      365  
  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
                                  370                      375                      380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385                      390                      395                      400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430

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

Lys

<210> 403

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anrukinzumab monoclonal antibody

<400> 403

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

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

Arg Leu Asp Gly Tyr Tyr Phe Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110  
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
 115 120 125  
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly  
 130 135 140

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

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser  
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr  
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Leu Gly Ala Pro Ser  
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
370 375 380

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

385                      390                      395                      400  
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
                          405                      410                      415  
  
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
                          420                      425                      430  
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                          435                      440                      445  
 <210> 404  
 <211> 444  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> dacetuzumab monoclonal antibody  
 <400> 404  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr  
                          20                      25                      30  
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                          35                      40                      45  
 Ala Arg Val Ile Pro Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe  
                          50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala 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 Glu Gly Ile Tyr Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
                          100                      105                      110  
 Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser  
                          115                      120                      125  
 Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys  
                          130                      135                      140

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

|            |                                |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |
|------------|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|-----|
| 385        |                                |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     |     | 395 |     |     |     |  | 400 |
| Phe        | Phe                            | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln |  |     |
|            |                                |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |  |     |
| Gly        | Asn                            | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His |  |     |
|            |                                |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |  |     |
| Tyr        | Thr                            | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Lys |     |     |     |     |  |     |
|            |                                | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |
| <210>      | 405                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |
| <211>      | 446                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |
| <212>      | PRT                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |
| <213>      | Artificial Sequence            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |
| <220><223> | daclizumab monoclonal antibody |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |
| <400>      | 405                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |
| 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 | Thr | Phe | Thr | Ser | Tyr |  |     |
|            |                                |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |  |     |
| Arg        | Met                            | His | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Ile |  |     |
|            |                                | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     | 45  |     |     |  |     |
| Gly        | Tyr                            | Ile | Asn | Pro | Ser | Thr | Gly | Tyr | Thr | Glu | Tyr | Asn | Gln | Lys | Phe |  |     |
|            | 50                             |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |  |     |
| Lys        | Asp                            | Lys | Ala | Thr | Ile | 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 | Tyr | Tyr | Cys |  |     |
|            |                                |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |     |
| Ala        | Arg                            | Gly | Gly | Gly | Val | Phe | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val |  |     |
|            |                                | 100 |     |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |  |     |
| Thr        | Val                            | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala |  |     |
|            |                                | 115 |     |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |  |     |
| Pro        | Ser                            | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Ler |  |     |



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

385                      390                      395                      400  
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
                          405                      410                      415  
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
                          420                      425                      430  
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                          435                      440                      445  
 <210> 406  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><223> etaracizumab monoclonal antibody  
 <400> 406  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
                          20                      25                      30  
 Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                          35                      40                      45  
 Ala Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Leu Asp Thr Val  
  
                          50                      55                      60  
 Gln 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 His Leu His Gly Ser Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
                          100                      105                      110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
  
                          115                      120                      125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
                          130                      135                      140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145                      150                      155                      160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
                                  165                      170                      175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
  
                                  180                      185                      190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
                                  195                      200                      205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
                                  210                      215                      220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225                      230                      235                      240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
  
                                  245                      250                      255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
                                  260                      265                      270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
                                  275                      280                      285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
                                  290                      295                      300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
  
 305                      310                      315                      320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
                                  325                      330                      335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
                                  340                      345                      350  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
                                  355                      360                      365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
  
                                  370                      375                      380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385                      390                      395                      400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
405 410 415  
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
420 425 430  
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440 445  
<210> 407  
<211> 450  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> milatuzumab monoclonal antibody  
<400> 407  
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
20 25 30  
Gly Val Asn Trp Ile Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met  
35 40 45  
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Glu Pro Thr Phe Asp Asp Asp Phe  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys  
85 90 95  
Ser Arg Ser Arg Gly Lys Asn Glu Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110  
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
115 120 125  
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala  
130 135 140  
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175  
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190  
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205  
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220  
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240  
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

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

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

275 280 285  
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300  
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320  
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

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

340 345 350  
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365  
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380  
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400  
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415  
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430  
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445  
Gly Lys

450

<210> 408

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ozanezumab monoclonal antibody

<400> 408

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 Ser Tyr

20 25 30  
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45  
Gly Asn Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60  
Lys Ser Lys Ala Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr 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  
Glu Leu Met Gln Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110  
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

115 120 125  
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385                      390                      395                      400  
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
  
                          405                      410                      415  
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
                          420                      425                      430  
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                          435                      440  
 <210> 409  
 <211> 450  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> pinatuzumab vedotin monoclonal antibody  
 <400> 409  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Ser Arg Ser  
                          20                      25                      30  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                          35                      40                      45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe  
                          50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Ser Ser Trp Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln  
                          100                      105                      110  
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
                          115                      120                      125  
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala  
                          130                      135                      140



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

385                      390                      395                      400  
  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
                                  405                      410                      415  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
                                  420                      425                      430  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
                                  435                      440                      445  
 Gly Lys  
                                  450  
 <210> 410  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> polatuzumab vedotin monoclonal antibody  
  
  
 <400> 410  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr  
                                  20                      25                      30  
 Trp Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
                                  35                      40                      45  
 Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe  
                                  50                      55                      60  
  
 Lys Gly Arg Ala Thr Phe Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                                  85                      90                      95  
 Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
                                  100                      105                      110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
                                  115                      120                      125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
130 135 140

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

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 411

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> tigatuzumab monoclonal antibody

<400> 411

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
260 265 270

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

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365

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

370                      375                      380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385                      390                      395                      400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
                          405                      410                      415  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
                          420                      425                      430  
  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
                          435                      440                      445  
 Lys  
  
 <210> 412  
 <211> 451  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> veltuzumab monoclonal antibody  
 <400> 412  
 Gln Val Gln Leu Gln 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 Thr Phe Thr Ser Tyr  
                          20                      25                      30  
  
 Asn Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
                          35                      40                      45  
 Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln 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 Phe Tyr Tyr Cys  
                          85                      90                      95  
  
 Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly  
                          100                      105                      110  
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
|                                                                 |     |     |     |
| Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser |     |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |     |

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 370 375 380  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 385 390 395 400  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 405 410 415  
  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 420 425 430  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 435 440 445  
 Pro Gly Lys  
 450  
 <210> 413  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> abituzumab monoclonal antibody  
 <400> 413  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Phe  
 20 25 30  
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Glu Ile Phe  
 50 55 60  
 Arg Asp Lys Ala Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr 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 Ser Phe Leu Gly Arg Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110



Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
 115 120 125  
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly  
 130 135 140  
  
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 165 170 175  
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 180 185 190  
 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser  
 195 200 205  
  
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr  
 210 215 220  
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
  
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Ala Gln Ser Thr Phe Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
  
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365  
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
370 375 380  
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser  
385 390 395 400

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

<210> 414

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> bococizumab monoclonal antibody

<400> 414

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

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

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 115                                                             | 120 | 125 |
| Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |
| Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 |
| Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |
| Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |
| Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |
| Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |
| Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |
| Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |
| Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |
| Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |
| Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 |
| Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |
| Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |
| Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440

<210> 415

<

211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> demcizumab monoclonal antibody

<400> 415

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

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

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

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

50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

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

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |
| Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys |     |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |     |

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

370

375

380

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

385

390

395

400

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

405

410

415

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

420

425

430

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

435

440

<210> 416

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> gevokizumab monoclonal antibody

<400> 416

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

1

5

10

15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20

25

30

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

35

40

45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Gly Asp Glu Ser Tyr Asn Pro Ser

50

55

60

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

65

70

75

80

Ser Leu Lys Ile Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe

85

90

95

Cys Ala Arg Asn Arg Tyr Asp Pro Pro Trp Phe Val Asp Trp Gly Gln

100

105

110

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

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Thr |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Met Glu Val His Asn Ala Lys Thr |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |
| Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val |     |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |     |

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 375 380  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 410 415  
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 420 425 430

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

<210> 417

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ponezumab monoclonal antibody

<400> 417

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 Tyr Thr Glu Ala Tyr  
 20 25 30  
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

100 105 110  
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala  
 115 120 125



Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu  
 130 135 140  
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly  
 145 150 155 160  
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser  
 165 170 175  
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe  
 180 185 190  
 Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr  
 195 200 205  
 Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro  
 210 215 220  
 Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 225 230 235 240  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 245 250 255  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp  
 260 265 270  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 275 280 285  
 Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val  
 290 295 300  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 305 310 315 320  
 Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly  
 325 330 335  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu  
 340 345 350  
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 355 360 365  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

370                      375                      380  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 385                      390                      395                      400  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
                     405                      410                      415  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
  
                     420                      425                      430  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                     435                      440  
 <210> 418  
 <211> 444  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> ralpancizumab monoclonal antibody  
 <400> 418  
 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 Ser Tyr  
                     20                      25                      30  
  
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                     35                      40                      45  
 Gly Glu Ile His Pro Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe  
                     50                      55                      60  
 Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr  
                     100                      105                      110  
 Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
                     115                      120                      125  
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
|                                                                 |     |     |     |
| Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln |     |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 | 175 |
| Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser |     |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 | 190 |
| Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser |     |     |     |
|                                                                 | 195 | 200 | 205 |
| Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val |     |     |     |
|                                                                 | 245 | 250 | 255 |
| Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe |     |     |     |
|                                                                 | 260 | 265 | 270 |
| Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr |     |     |     |
|                                                                 | 325 | 330 | 335 |
| Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg |     |     |     |
|                                                                 | 340 | 345 | 350 |
|                                                                 |     |     |     |
| Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly |     |     |     |
|                                                                 | 355 | 360 | 365 |
| Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro |     |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |     |

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

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440

<210> 419

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> romosozumab monoclonal antibody

<400> 419

Glu 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 Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

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

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

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

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

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

210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu

385                      390                      395                      400  
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

                    405                      410                      415  
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

                    420                      425                      430  
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

                    435                      440                      445  
Lys

<210> 420

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> tanezumab monoclonal antibody

<400> 420

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

1                      5                      10                      15  
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr

                    20                      25                      30  
Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

                    35                      40                      45  
Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys

                    50                      55                      60  
Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65                      70                      75                      80  
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

                    85                      90                      95  
Arg Gly Gly Tyr Trp Tyr Ala Thr Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

                    100                      105                      110  
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

                    115                      120                      125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His

195 200 205

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

210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380  
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser

385 390 395 400  
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415  
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

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

435 440 445

<210> 421

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> blosozumab monoclonal antibody

<400> 421

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 Val Ser Gly Phe Pro Ile Lys Asp Thr  
20 25 30

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

Gly Trp Ser Asp Pro Glu Ile Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp 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 Thr Gly Asp Thr Thr Tyr Lys Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110  
Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125



Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly  
 130 135 140  
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 165 170 175  
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 180 185 190  
 Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser  
 195 200 205  
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225 230 235 240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 245 250 255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln  
 260 265 270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440  
 <210> 422  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> concizumab monoclonal antibody  
 <400> 422

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

Ala Thr Ile Ser Arg Ser Gly Ser Tyr Ser Tyr Phe Pro Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Leu Gly Gly Tyr Asp Glu Gly Asp Ala Met Asp Ser Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 115 120 125  
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala |     |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 | 175 |
| Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val |     |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 | 190 |
| Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His |     |     |     |
|                                                                 | 195 | 200 | 205 |
| Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly |     |     |     |
|                                                                 | 210 | 215 | 220 |
| Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg |     |     |     |
|                                                                 | 245 | 250 | 255 |
| Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro |     |     |     |
|                                                                 | 260 | 265 | 270 |
| Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala |     |     |     |
|                                                                 | 275 | 280 | 285 |
| Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val |     |     |     |
|                                                                 | 290 | 295 | 300 |
| Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr |     |     |     |
|                                                                 | 325 | 330 | 335 |
| Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu |     |     |     |
|                                                                 | 340 | 345 | 350 |
| Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys |     |     |     |
|                                                                 | 355 | 360 | 365 |
| Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser |     |     |     |
|                                                                 | 370 | 375 | 380 |

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

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

<210> 423  
 <211> 438  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> crenezumab monoclonal antibody  
 <400> 423

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val  
 35 40 45  
 Ala Ser Ile Asn Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Ser Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 100 105 110  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 115 120 125  
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 130 135 140

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
165 170 175

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
180 185 190

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
195 200 205

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
210 215 220

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
225 230 235 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
245 250 255

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
260 265 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
275 280 285

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
290 295 300

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
305 310 315 320

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
325 330 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys  
340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
355 360 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
370 375 380

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

385                      390                      395                      400  
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
                          405                      410                      415  
  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
                          420                      425                      430  
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
                          435  
 <210> 424  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> ibalizumab monoclonal antibody  
 <400> 424  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Ala  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
                          20                      25                      30  
  
 Val Ile His Trp Val Arg Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile  
                          35                      40                      45  
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Asp Tyr Asp Glu Lys Phe  
                          50                      55                      60  
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Thr 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 Glu Lys Asp Asn Tyr Ala Thr Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp  
                          100                      105                      110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
                          115                      120                      125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
                          130                      135                      140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145                      150                      155                      160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
                                  165                      170                      175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
                                  180                      185                      190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
                                  195                      200                      205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
                                  210                      215                      220  
  
 Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
 225                      230                      235                      240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
                                  245                      250                      255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
                                  260                      265                      270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
                                  275                      280                      285  
  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
                                  290                      295                      300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305                      310                      315                      320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
                                  325                      330                      335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
                                  340                      345                      350  
  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
                                  355                      360                      365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
                                  370                      375                      380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385                      390                      395                      400

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

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

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

Lys

<210> 425

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ixekizumab monoclonal antibody

<400> 425

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 Ser Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

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

Gly Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe  
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu



|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu |     |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 | 175 |
| Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser |     |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 | 190 |
| Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro |     |     |     |
|                                                                 | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser |     |     |     |
|                                                                 | 325 | 330 | 335 |
|                                                                 |     |     |     |
| Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |
| Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val |     |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |     |
| Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly |     |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |     |

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

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

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

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

<210> 426

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> lebrikizumab monoclonal antibody

<400> 426

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln |     |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 | 175 |
| Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser |     |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 | 190 |
| Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser |     |     |     |
|                                                                 | 195 | 200 | 205 |
| Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu |     |     |     |
|                                                                 | 245 | 250 | 255 |
| Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln |     |     |     |
|                                                                 | 260 | 265 | 270 |
| Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys |     |     |     |
|                                                                 | 325 | 330 | 335 |
| Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |
| Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys |     |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |     |
| Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln |     |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |     |

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 427

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> olokizumab monoclonal antibody

<400> 427

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Met Arg Asn Lys Asn Tyr Gln Tyr Gly Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130                      135                      140  
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 145                      150                      155                      160  
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
                     165                      170                      175  
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
  
                     180                      185                      190  
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys  
                     195                      200                      205  
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro  
                     210                      215                      220  
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225                      230                      235                      240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
  
                     245                      250                      255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu  
                     260                      265                      270  
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
                     275                      280                      285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
                     290                      295                      300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
  
 305                      310                      315                      320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile  
                     325                      330                      335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
                     340                      345                      350  
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
                     355                      360                      365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
  
                     370                      375                      380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 428  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> pembrolizumab monoclonal antibody  
 <400> 428  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val 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 Asn Tyr  
 20 25 30  
 Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
 115 120 125  
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala  
 130 135 140

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

385                      390                      395                      400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
                          405                      410                      415  
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
  
                          420                      425                      430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
                          435                      440                      445  
 <210> 429  
 <211> 443  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> simtuzumab monoclonal antibody  
 <400> 429  
 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 Ala Phe Thr Tyr Tyr  
  
                          20                      25                      30  
 Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
                          35                      40                      45  
 Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe  
                          50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys  
  
                          85                      90                      95  
 Ala Arg Asn Trp Met Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val  
                          100                      105                      110  
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala  
                          115                      120                      125  
 Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu  
                          130                      135                      140



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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

385                      390                      395                      400  
 Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly  
  
                          405                      410                      415  
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
                          420                      425                      430  
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
                          435                      440  
 <210> 430  
 <211> 451  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> ulocuplumab monoclonal antibody  
 <400> 430  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ala Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
                          20                      25                      30  
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                          35                      40                      45  
 Ser Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                          50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65                      70                      75                      80  
  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                          85                      90                      95  
 Ala Arg Asp Tyr Gly Gly Gln Pro Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met  
                          100                      105                      110  
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
                          115                      120                      125  
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser  
                          130                      135                      140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
 145                      150                      155                      160  
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
                                  165                      170                      175  
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
                                  180                      185                      190  
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys  
                                  195                      200                      205  
  
 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu  
                                  210                      215                      220  
 Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu  
 225                      230                      235                      240  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
                                  245                      250                      255  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
                                  260                      265                      270  
  
 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
                                  275                      280                      285  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
                                  290                      295                      300  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 305                      310                      315                      320  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser  
                                  325                      330                      335  
  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
                                  340                      345                      350  
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
                                  355                      360                      365  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
                                  370                      375                      380  
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

|            |                                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|------------|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|
| 385        |                                 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 395 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 400 |
| Pro        | Val                             | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Arg | Leu | Thr |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|            |                                 |     |     |     | 405 |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Val        | Asp                             | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Glu | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|            |                                 |     |     | 420 |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Met        | His                             | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|            |                                 |     |     | 435 |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Ser        | Leu                             | Gly |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|            | 450                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| <210>      | 431                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| <211>      | 446                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| <212>      | PRT                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| <213>      | Artificial Sequence             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| <220><223> | vatelizumab monoclonal antibody |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|            |                                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| <400>      | 431                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Gln        | Val                             | Gln | Leu | Gln | Glu | Ser | Gly | Pro | Gly | Leu | Val | Lys | Pro | Ser | Glu |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| 1          |                                 |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Thr        | Leu                             | Ser | Leu | Thr | Cys | Thr | Val | Ser | Gly | Phe | Ser | Leu | Thr | Asn | Tyr |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|            |                                 |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Gly        | Ile                             | His | Trp | Ile | Arg | Gln | Pro | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Leu |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|            |                                 |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Gly        | Val                             | Ile | Trp | Ala | Arg | Gly | Phe | Thr | Asn | Tyr | Asn | Ser | Ala | Leu | Met |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|            |                                 |     |     | 50  |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|            |                                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Ser        | Arg                             | Leu | Thr | Ile | Ser | Lys | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| 65         |                                 |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Lys        | Leu                             | Ser | Ser | Val | Thr | Ala | Ala | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | Ala |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|            |                                 |     |     | 85  |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Arg        | Ala                             | Asn | Asp | Gly | Val | Tyr | Tyr | Ala | Met | Asp | Tyr | Trp |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
210 215 220

Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val  
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370                      375                      380  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385                      390                      395                      400  
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405                      410                      415  
 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 420                      425                      430  
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 435                      440                      445  
  
 <210> 432  
 <211> 442  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> samalizumab monoclonal antibody  
 <400> 432  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr  
 20                      25                      30  
 Ile Ile Leu Trp Val Arg Gln Asn Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
 35                      40                      45  
  
 Gly His Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Ser Ser Asn Tyr Asn Leu Lys Phe  
 50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Gln Ser Thr Thr 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  
 Gly Arg Ser Lys Arg Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 100                      105                      110  
  
 Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115                      120                      125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn  
180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro  
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn  
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu  
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370                      375                      380  
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 385                      390                      395                      400  
 Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly  
                     405                      410                      415  
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
                     420                      425                      430  
  
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
                     435                      440  
 <210> 433  
 <211> 326  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> IgG2 heavy constant region  
 <400> 433  
 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  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr  
 65                      70                      75                      80  
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
                     85                      90                      95  
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
  
                     100                      105                      110  
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
                     115                      120                      125  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp



130                      135                      140  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 145                      150                      155                      160  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn  
  
                          165                      170                      175  
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp  
                          180                      185                      190  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
                          195                      200                      205  
 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
                          210                      215                      220  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn  
  
 225                      230                      235                      240  
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
                          245                      250                      255  
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
                          260                      265                      270  
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
                          275                      280                      285  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
  
 290                      295                      300  
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 305                      310                      315                      320  
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                          325  
 <210> 434  
 <211> 327  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> IgG4 heavy chain constant region  
 <400> 434  
 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  
 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 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
                     100                      105                      110  
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
                     115                      120                      125  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
                     130                      135                      140  
  
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 145                      150                      155                      160  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
                     165                      170                      175  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
                     180                      185                      190  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
                     195                      200                      205  
  
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
                     210                      215                      220  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys  
 225                      230                      235                      240  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
                     245                      250                      255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
325

<210> 435

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hybrid IgG2/4 heavy chain constant region

<400> 435

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr  
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115                      120                      125  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 130                      135                      140  
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 145                      150                      155                      160  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
 165                      170                      175  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
  
 180                      185                      190  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 195                      200                      205  
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 210                      215                      220  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys  
 225                      230                      235                      240  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
  
 245                      250                      255  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260                      265                      270  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275                      280                      285  
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290                      295                      300  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
  
 305                      310                      315                      320  
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 325  
 <210> 436  
 <211> 443  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> P1C4-H2-IgG2

<400> 436

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 Glu Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn  
180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro  
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn  
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
290 295 300

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu  
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440

<210> 437

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> P1C4-H2-IgG4

<400> 437

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 Glu Phe Ser Tyr Tyr  
                     20                      25                      30  
  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                     35                      40                      45  
 Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe  
                     50                      55                      60  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
                     100                      105                      110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
                     115                      120                      125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
                     130                      135                      140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145                      150                      155                      160  
  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
                     165                      170                      175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
                     180                      185                      190  
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
                     195                      200                      205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro  
                     210                      215                      220  
  
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 225                      230                      235                      240  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255  
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
 260 265 270  
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 275 280 285  
  
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 290 295 300  
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 305 310 315 320  
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 325 330 335  
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln  
 340 345 350  
  
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 355 360 365  
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 370 375 380  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 385 390 395 400  
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu  
 405 410 415  
  
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 420 425 430  
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 435 440  
 <210> 438  
 <211> 444  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> P1C4-H2-IgG2/4  
 <400> 438  
 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 Glu Phe Ser Tyr Tyr  
  
                   20                    25                    30  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
                   100                    105                    110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
                   115                    120                    125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
                   130                    135                    140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
  
 145                    150                    155                    160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
                   165                    170                    175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn  
                   180                    185                    190  
 Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
                   195                    200                    205  
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro  
  
                   210                    215                    220  
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 225                    230                    235                    240  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
                   245                    250                    255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
260 265 270  
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
275 280 285  
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
290 295 300  
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
305 310 315 320  
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
325 330 335  
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln  
340 345 350  
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
355 360 365  
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
370 375 380  
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
385 390 395 400  
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu  
405 410 415  
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
420 425 430  
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
435 440  
<210> 439  
<211> 443  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> P1C4-H4-IgG2  
<400> 439  
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 Glu Phe Ser Tyr Tyr |     |     |     |
| 20 25 30                                                        |     |     |     |
| Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |     |     |     |
| 35 40 45                                                        |     |     |     |
| Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Asn Gly Lys Phe |     |     |     |
| 50 55 60                                                        |     |     |     |
| Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |     |     |     |
| 100 105 110                                                     |     |     |     |
| Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu |     |     |     |
| 115 120 125                                                     |     |     |     |
| Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys |     |     |     |
| 130 135 140                                                     |     |     |     |
| Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser |     |     |     |
| 165 170 175                                                     |     |     |     |
| Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn |     |     |     |
| 180 185 190                                                     |     |     |     |
| Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn |     |     |     |
| 195 200 205                                                     |     |     |     |
| Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro |     |     |     |
| 210 215 220                                                     |     |     |     |
| Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr |     |     |     |
| 245 250 255                                                     |     |     |     |

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn  
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
290 295 300

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu  
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440

<210> 440

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> P1C4-H4-IgG4

<400> 440

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 Glu Phe Ser Tyr Tyr  
                   20                    25                    30  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Asn Gly Lys Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
                   100                    105                    110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
                   115                    120                    125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
  
 130                    135                    140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145                    150                    155                    160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
                   165                    170                    175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
                   180                    185                    190  
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
  
 195                    200                    205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro  
                   210                    215                    220  
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 225                    230                    235                    240  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
                   245                    250                    255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 441

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> P1C4-H4-IgG2/4

<400> 441

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 Glu Phe Ser Tyr Tyr |     |     |     |
|                                                                 | 20  | 25  | 30  |
| Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |     |     |     |
|                                                                 | 35  | 40  | 45  |
| Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Asn Gly Lys Phe |     |     |     |
|                                                                 | 50  | 55  | 60  |
|                                                                 |     |     |     |
| Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |     |     |     |
|                                                                 | 100 | 105 | 110 |
| Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu |     |     |     |
|                                                                 | 115 | 120 | 125 |
|                                                                 |     |     |     |
| Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys |     |     |     |
|                                                                 | 130 | 135 | 140 |
| Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser |     |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 | 175 |
| Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn |     |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 | 190 |
|                                                                 |     |     |     |
| Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn |     |     |     |
|                                                                 | 195 | 200 | 205 |
| Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro |     |     |     |
|                                                                 | 210 | 215 | 220 |
| Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val |     |     |     |
|                                                                 | 245 | 250 | 255 |

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln  
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu  
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
435 440

<210> 442

<

211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> P1C4-Lc humanized

<400> 442

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15



Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65 70 75 80  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro  
 85 90 95  
 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
 100 105 110  
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser  
 115 120 125  
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
 130 135 140  
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
 165 170 175  
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
 180 185 190  
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
 195 200 205  
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215  
 <210> 443  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut  
 <400> 443

His Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 444

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut

<400> 444

Ile Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 445

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut

<400> 445

Trp Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 446

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut

<400> 446

Tyr Phe Trp Met Asn

1 5

<210> 447

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut

<400> 447

Tyr Lys Trp Met Asn

1 5  
 <210> 448  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut  
 <400> 448  
 Tyr Asn Trp Met Asn

1 5  
 <210> 449  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut  
 <400> 449  
 Tyr Tyr Ala Met Asn

1 5  
 <210> 450  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut  
 <400> 450  
 Tyr Tyr Phe Met Asn

1 5  
 <210> 451  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut  
 <400> 451  
 Tyr Tyr Trp Ala Asn

1 5  
 <210> 452

<211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut  
 <400> 452  
 Tyr Tyr Trp Glu Asn  
 1 5  
 <210> 453  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut  
 <400> 453  
 Tyr Tyr Trp Phe Asn  
 1 5  
  
 <210> 454  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut  
 <400> 454  
 Tyr Tyr Trp Leu Asn  
 1 5  
 <210> 455  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut  
 <400> 455  
 Tyr Tyr Trp Asn Asn  
 1 5  
 <210> 456  
 <211> 5  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut

<400> 456

Tyr Tyr Trp Gln Asn

1 5

<210> 457

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut

<400> 457

Tyr Tyr Trp Thr Asn

1 5

<210> 458

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut

<400> 458

Tyr Tyr Trp Val Asn

1 5

<210> 459

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut

<400> 459

Tyr Tyr Trp Met Ile

1 5

<210> 460

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut

<400> 460

Tyr Tyr Trp Met Lys

1 5

<210> 461

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut

<400> 461

Tyr Tyr Trp Met Leu

1 5

<210> 462

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut

<400> 462

Tyr Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 463

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1 sequence mut

<400> 463

Tyr Tyr Trp Met Trp

1 5

<210> 464

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 464

Asp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 465

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 465

Glu Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 466

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 466

Gln Ala Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 467

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 467

Gln Asp Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 468

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 468

Gln Glu Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1                    5                    10

<210> 469

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 469

Gln Phe Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1                    5                    10

<210> 470

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 470

Gln Gly Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1                    5                    10

<210> 471

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 471

Gln His Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1                    5                    10

<210> 472

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 472

Gln Lys Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1                    5                    10



<210> 473

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 473

Gln Leu Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 474

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 474

Gln Asn Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 475

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 475

Gln Gln Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 476

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 476

Gln Arg Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 477

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 477

Gln Ser Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 478

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 478

Gln Thr Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 479

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 479

Gln Trp Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 480

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 480

Gln Tyr Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 481

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 481

Gln Ile Phe Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 482

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 482

Gln Ile Tyr Ala Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 483

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 483

Gln Ile Tyr Phe Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 484

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 484

Gln Ile Tyr His Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 485

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 485

Gln Ile Tyr Lys Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 486

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 486

Gln Ile Tyr Pro Ala Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 487

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 487

Gln Ile Tyr Pro Cys Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 488

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 488

Gln Ile Tyr Pro Asp Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 489

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 489

Gln Ile Tyr Pro Glu Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 490

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 490

Gln Ile Tyr Pro Phe Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 491

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 491

Gln Ile Tyr Pro His Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 492

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 492

Gln Ile Tyr Pro Ile Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 493

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 493

Gln Ile Tyr Pro Lys Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 494

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 494

Gln Ile Tyr Pro Leu Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 495

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 495

Gln Ile Tyr Pro Met Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 496

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 496

Gln Ile Tyr Pro Gln Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 497

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 497

Gln Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 498

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 498

Gln Ile Tyr Pro Ser Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 499

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 499

Gln Ile Tyr Pro Thr Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 500

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 500

Gln Ile Tyr Pro Val Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 501

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 501

Gln Ile Tyr Pro Trp Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 502

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 502

Gln Ile Tyr Pro Tyr Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 503

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 503

Gln Ile Tyr Pro Gly Ile Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 504

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 504

Gln Ile Tyr Pro Gly Leu Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 505

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 505

Gln Ile Tyr Pro Gly Met Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 506



<211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut  
 <400> 506

Gln Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 507

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 507

Gln Ile Tyr Pro Gly Pro Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 508

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 508

Gln Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 509

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 509

Gln Ile Tyr Pro Gly Val Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 510

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 510

Gln Ile Tyr Pro Gly Trp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 511

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 511

Gln Ile Tyr Pro Gly Tyr Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 512

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 512

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Ala Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 513

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 513

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Asp Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 514

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 514

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Glu Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 515

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 515

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Phe Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 516

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 516

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp His Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 517

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 517

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Ile Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 518

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 518

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Lys Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 519

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 519

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Leu Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 520

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 520

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Met Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 521

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 521

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Asn Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 522

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 522

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Pro Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 523

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 523

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gln Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 524

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 524

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Arg Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 525

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 525

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Val Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 526

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 526

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Thr Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 527

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 527

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Val Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 528

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 528

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Tyr Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 529

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 529

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ala Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 530

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 530

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 531

<211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut  
 <400> 531  
 Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Met Thr Lys Tyr  
 1 5 10  
 <210> 532  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut  
 <400> 532  
 Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Gln Thr Lys Tyr  
 1 5 10  
 <210> 533  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut  
 <400> 533  
 Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Val Thr Lys Tyr  
 1 5 10  
 <210> 534  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut  
 <400> 534  
 Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Tyr Thr Lys Tyr  
 1 5 10  
 <210> 535  
 <211> 11  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 535

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Ala Lys Tyr

1 5 10

<210> 536

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 536

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Asp Lys Tyr

1 5 10

<210> 537

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 537

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Glu Lys Tyr

1 5 10

<210> 538

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 538

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Phe Lys Tyr

1 5 10

<210> 539

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 539

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Gly Lys Tyr

1 5 10

<210> 540

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 540

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu His Lys Tyr

1 5 10

<210> 541

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 541

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Ile Lys Tyr

1 5 10

<210> 542

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 542

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Lys Lys Tyr

1 5 10

<210> 543

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 543

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Gln Lys Tyr

1 5 10

<210> 544

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 544

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Arg Lys Tyr

1 5 10

<210> 545

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 545

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Ser Lys Tyr

1 5 10

<210> 546

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 546

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 547

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 547

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Val Lys Tyr

1 5 10

<210> 548

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 548

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Tyr Lys Tyr

1 5 10

<210> 549

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 549

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Asp Tyr

1 5 10

<210> 550

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 550

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Glu Tyr

1 5 10

<210> 551

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 551

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr His Tyr

1 5 10

<210> 552

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 552

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Ile Tyr

1 5 10

<210> 553

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 553

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Leu Tyr

1 5 10

<210> 554

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 554

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Met Tyr

1 5 10

<210> 555

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 555

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Asn Tyr

1 5 10

<210> 556

<211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut  
 <400> 556  
 Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Pro Tyr  
 1 5 10

<210> 557

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 557

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 558

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 558

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Arg Tyr  
 1 5 10

<210> 559

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 559

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Ser Tyr  
 1 5 10

<210> 560

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 560

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Thr Tyr

1 5 10

<210> 561

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 561

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Val Tyr

1 5 10

<210> 562

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 562

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Trp Tyr

1 5 10

<210> 563

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 563

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 564

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 564

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Cys

1 5 10

<210> 565

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 565

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Asp

1 5 10

<210> 566

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 566

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Glu

1 5 10

<210> 567

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 567

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Phe

1 5 10

<210> 568

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 568

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Gly

1 5 10

<210> 569

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 569

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys His

1 5 10

<210> 570

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 570

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Ile

1 5 10

<210> 571

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 571

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Leu

1 5 10

<210> 572

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 572

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Asn



1 5 10

<210> 573

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 573

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Pro

1 5 10

<210> 574

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 574

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Gln

1 5 10

<210> 575

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 575

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Arg

1 5 10

<210> 576

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 576

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Thr

1 5 10

<210> 577

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence mut

<400> 577

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Lys Trp

1 5 10

<210> 578

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NHGNYLPY

<400> 578

Asn His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr

1 5

<210> 579

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> THGNYLPY

<400> 579

Thr His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr

1 5

<210> 580

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 580

Tyr His Gly Asn Tyr Leu Pro Tyr

1 5

<210> 581

<211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut  
 <400> 581

Ser His Gly Asn Ala Leu Pro Tyr

1 5

<210> 582  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut  
 <400> 582

Ser His Gly Asn Cys Leu Pro Tyr

1 5

<210> 583  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut  
 <400> 583

Ser His Gly Asn Phe Leu Pro Tyr

1 5

<210> 584  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut  
 <400> 584

Ser His Gly Asn His Leu Pro Tyr

1 5

<210> 585  
 <211> 8  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 585

Ser His Gly Asn Asn Leu Pro Tyr

1 5

<210> 586

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 586

Ser His Gly Asn Ser Leu Pro Tyr

1 5

<210> 587

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 587

Ser His Gly Asn Tyr Asp Pro Tyr

1 5

<210> 588

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 588

Ser His Gly Asn Tyr Glu Pro Tyr

1 5

<210> 589

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 589

Ser His Gly Asn Tyr Phe Pro Tyr

1 5

<210> 590

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 590

Ser His Gly Asn Tyr Gly Pro Tyr

1 5

<210> 591

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 591

Ser His Gly Asn Tyr His Pro Tyr

1 5

<210>

> 592

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 592

Ser His Gly Asn Tyr Ile Pro Tyr

1 5

<210> 593

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 593

Ser His Gly Asn Tyr Lys Pro Tyr

1 5

<210> 594

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 594

Ser His Gly Asn Tyr Met Pro Tyr

1 5

<210> 595

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 595

Ser His Gly Asn Tyr Asn Pro Tyr

1 5

<210> 596

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 596

Ser His Gly Asn Tyr Gln Pro Tyr

1 5

<210> 597

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 597

Ser His Gly Asn Tyr Ser Pro Tyr

1 5  
 <210> 598  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut  
 <400> 598  
 Ser His Gly Asn Tyr Trp Pro Tyr

1 5  
 <210> 599  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut  
 <400> 599  
 Ser His Gly Asn Tyr Tyr Pro Tyr

1 5  
 <210> 600  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut  
 <400> 600

Ser His Gly Asn Tyr Leu Ala Tyr  
 1 5  
 <210> 601  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut  
 <400> 601

Ser His Gly Asn Tyr Leu Glu Tyr  
 1 5  
 <210> 602

<211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut  
 <400> 602  
 Ser His Gly Asn Tyr Leu Phe Tyr  
 1 5  
 <210>  
 > 603  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut  
 <400> 603  
 Ser His Gly Asn Tyr Leu Gly Tyr  
 1 5  
 <210> 604  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut  
 <400> 604  
 Ser His Gly Asn Tyr Leu His Tyr  
 1 5  
 <210> 605  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut  
 <400> 605  
 Ser His Gly Asn Tyr Leu Lys Tyr  
 1 5  
 <210> 606  
 <211> 8



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 606

Ser His Gly Asn Tyr Leu Leu Tyr

1 5

<210> 607

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 607

Ser His Gly Asn Tyr Leu Gln Tyr

1 5

<210> 608

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 608

Ser His Gly Asn Tyr Leu Arg Tyr

1 5

<210> 609

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 609

Ser His Gly Asn Tyr Leu Ser Tyr

1 5

<210> 610

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 610

Ser His Gly Asn Tyr Leu Val Tyr

1 5

<210> 611

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 611

Ser His Gly Asn Tyr Leu Trp Tyr

1 5

<210> 612

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 612

Ser His Gly Asn Tyr Leu Tyr Tyr

1 5

<210> 613

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 613

Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Ala

1 5

<210>

> 614

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 614

Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Asp

1 5

<210> 615

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 615

Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Glu

1 5

<210> 616

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 616

Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Phe

1 5

<210> 617

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 617

Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Gly

1 5

<210> 618

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 618

Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro His

1 5  
 <210> 619  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 619  
 Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Ile

1 5  
 <210> 620  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 620  
 Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Lys

1 5  
 <210> 621  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 621  
 Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Leu

1 5  
 <210> 622  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut

<400> 622  
 Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Met

1 5

<210> 623  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut  
 <400> 623  
 Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Arg  
 1 5  
 <210> 624  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut  
 <400> 624  
 Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Ser  
 1 5  
 <210>  
 > 625  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Heavy chain CDR3 sequence mut  
 <400> 625  
 Ser His Gly Asn Tyr Leu Pro Val  
 1 5  
 <210> 626  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 626  
 Ala Ser Tyr Leu His  
 1 5  
 <210> 627  
 <211> 5

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 627  
 Asp Ser Tyr Leu His  
 1 5

<210> 628  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 628  
 Phe Ser Tyr Leu His  
 1 5

<210> 629  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 629  
 Leu Ser Tyr Leu His  
 1 5

<210> 630  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 630  
 Met Ser Tyr Leu His  
 1 5

<210> 631  
 <211> 5  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 631  
 Arg Ser Tyr Leu His  
 1 5  
 <210> 632  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 632  
 Thr Ser Tyr Leu His  
 1 5  
 <210> 633  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 633  
 Val Ser Tyr Leu His  
 1 5  
 <210> 634  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 634  
 Trp Ser Tyr Leu His  
 1 5  
 <210> 635  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut

<400> 635

Tyr Ser Tyr Leu His

1 5

<210> 636

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1 sequence mut

<400> 636

Ser Ala Tyr Leu His

1 5

<210> 637

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1 sequence mut

<400> 637

Ser Asp Tyr Leu His

1 5

<210> 638

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1 sequence mut

<400> 638

Ser Glu Tyr Leu His

1 5

<210> 639

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1 sequence mut

<400> 639

Ser Phe Tyr Leu His



1 5  
 <210> 640  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 640  
 Ser Gly Tyr Leu His

1 5  
 <210> 641  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 641  
 Ser His Tyr Leu His

1 5  
 <210> 642  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 642  
 Ser Lys Tyr Leu His

1 5  
 <210> 643  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223>  
 > Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 643

Ser Met Tyr Leu His  
 1 5

<210> 644  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 644  
 Ser Asn Tyr Leu His  
 1 5  
 <210> 645  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 645  
 Ser Pro Tyr Leu His  
 1 5  
 <210> 646  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 646  
 Ser Gln Tyr Leu His  
 1 5  
 <210> 647  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 647  
 Ser Val Tyr Leu His  
 1 5  
 <210> 648  
 <211> 5

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 648  
 Ser Trp Tyr Leu His  
 1 5  
 <210> 649  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 649  
  
 Ser Ser Phe Leu His  
 1 5  
 <210> 650  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 650  
 Ser Ser Tyr Phe His  
 1 5  
 <210> 651  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 651  
 Ser Ser Tyr His His  
 1 5  
 <210> 652  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1 sequence mut

<400> 652

Ser Ser Tyr Ile His

1 5

<210> 653

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1 sequence mut

<400> 653

Ser Ser Tyr Lys His

1 5

<210> 654

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1 sequence mut

<400> 654

Ser Ser Tyr Asn His

1 5

<210> 655

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1 sequence mut

<400> 655

Ser Ser Tyr Pro His

1 5

<210> 656

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1 sequence mut

<400> 656

Ser Ser Tyr Gln His

1 5

<210> 657

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1 sequence mut

<400> 657

Ser Ser Tyr Arg His

1 5

<210> 658

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1 sequence mut

<400> 658

Ser Ser Tyr Ser His

1 5

<210> 659

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1 sequence mut

<400> 659

Ser Ser Tyr Tyr His

1 5

<210> 660

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1 sequence mut

<400> 660

Ser Ser Tyr Trp His

1 5  
 <210> 661  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR1 sequence mut  
 <400> 661  
 Ser Ser Tyr Tyr His

1 5  
 <210> 662  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 662  
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5  
 <210> 663  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 663  
 His Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5  
 <210> 664  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 664  
 Asn Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 665  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 665

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5

<210> 666  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 666

Ser Ala Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5

<210> 667  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 667

Ser Asp Ser Asn Leu Ala Ser

1 5  
 <210> 668  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 668

Ser Phe Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5

<210> 669  
 <211> 7

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 669  
 Ser Gly Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5  
 <210> 670  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400>  
 > 670  
 Ser His Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5  
 <210> 671  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 671  
 Ser Leu Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5  
 <210> 672  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 672  
 Ser Met Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5  
 <210> 673  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence



<220><223

> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 673

Ser Ser Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 674

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 674

Ser Val Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 675

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 675

Ser Trp Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 676

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 676

Ser Tyr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 677

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 677

Ser Thr Asp Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 678

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 678

Ser Thr Phe Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 679

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 679

Ser Thr His Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 680

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 680

Ser Thr Ile Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 681

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 681

Ser Thr Lys Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 682

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 682

Ser Thr Leu Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 683

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 683

Ser Thr Asn Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 684

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400>

> 684

Ser Thr Gln Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 685

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 685

Ser Thr Tyr Asn Leu Ala Ser

1 5  
 <210> 686  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 686  
 Ser Thr Ser Asp Leu Ala Ser

1 5  
 <210> 687  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223>  
 > Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 687  
 Ser Thr Ser Glu Leu Ala Ser

1 5  
 <210> 688  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 688  
 Ser Thr Ser Phe Leu Ala Ser

1 5  
 <210> 689  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 689  
 Ser Thr Ser Gly Leu Ala Ser

1 5  
 <210> 690

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 690

Ser Thr Ser His Leu Ala Ser

1 5

<210> 691

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 691

Ser Thr Ser Ile Leu Ala Ser

1 5

<210> 692

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 692

Ser Thr Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 693

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 693

Ser Thr Ser Gln Leu Ala Ser

1 5

<210> 694

<211> 7

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 694  
 Ser Thr Ser Arg Leu Ala Ser  
 1 5  
 <210> 695  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 695  
 Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser  
 1 5  
 <210> 696  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 696  
 Ser Thr Ser Val Leu Ala Ser  
 1 5  
 <210> 697  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 697  
 Ser Thr Ser Asn Asp Ala Ser  
 1 5  
 <210> 698  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

```

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut
<400>
> 698
Ser Thr Ser Asn Glu Ala Ser
1          5
<210> 699
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Light chain CDR2 sequence mut
<400> 699
Ser Thr Ser Asn Phe Ala Ser
1          5
<210> 700
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Light chain CDR2 sequence mut
<400> 700
Ser Thr Ser Asn Gly Ala Ser
1          5
<210> 701
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223>
> Light chain CDR2 sequence mut
<400> 701
Ser Thr Ser Asn His Ala Ser
1          5
<210> 702
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

```

<400> 702

Ser Thr Ser Asn Ile Ala Ser

1 5

<210> 703

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 703

Ser Thr Ser Asn Lys Ala Ser

1 5

<210> 704

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 704

Ser Thr Ser Asn Met Ala Ser

1 5

<210> 705

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 705

Ser Thr Ser Asn Asn Ala Ser

1 5

<210> 706

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 706

Ser Thr Ser Asn Pro Ala Ser



1 5

<210> 707

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 707

Ser Thr Ser Asn Gln Ala Ser

1 5

<210> 708

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 708

Ser Thr Ser Asn Val Ala Ser

1 5

<210> 709

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 709

Ser Thr Ser Asn Trp Ala Ser

1 5

<210> 710

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 710

Ser Thr Ser Asn Tyr Ala Ser

1 5

<210> 711  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 711  
 Ser Thr Ser Asn Leu Asp Ser  
 1 5  
 <210> 712  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400>  
 > 712  
 Ser Thr Ser Asn Leu Phe Ser  
 1 5  
 <210> 713  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 713  
 Ser Thr Ser Asn Leu Gly Ser  
 1 5  
 <210> 714  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 714  
 Ser Thr Ser Asn Leu Ile Ser  
 1 5  
 <210> 715  
 <211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 715

Ser Thr Ser Asn Leu Lys Ser

1 5

<210> 716

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 716

Ser Thr Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 717

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 717

Ser Thr Ser Asn Leu Arg Ser

1 5

<210> 718

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 718

Ser Thr Ser Asn Leu Ser Ser

1 5

<210> 719

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 719  
 Ser Thr Ser Asn Leu Val Ser  
 1 5  
 <210> 720  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 720  
 Ser Thr Ser Asn Leu Trp Ser  
 1 5  
 <210> 721  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 721  
 Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ala  
 1 5  
 <210> 722  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 722  
 Ser Thr Ser Asn Leu Ala Asp  
 1 5  
 <210> 723  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 723

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Phe

1 5

<210> 724

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 724

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Gly

1 5

<210> 725

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 725

Ser Thr Ser Asn Leu Ala His

1 5

<210> 726

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400>

> 726

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Lys

1 5

<210> 727

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 727

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Leu

1 5

<210> 728

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 728

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Arg

1 5

<210> 729

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 729

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Thr

1 5

<210> 730

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 730

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Val

1 5

<210> 731

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 731

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Trp

1 5

<210> 732

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence

<400> 732

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly

1 5

<210> 733

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 733

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Ala

1 5

<210> 734

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 734

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Phe

1 5

<210> 735

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 735

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Ile

1 5

<210> 736

<211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 736  
 Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Asn  
 1 5  
 <210> 737  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 737  
 Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Pro  
  
 1 5  
 <210> 738  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 738  
 Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Arg  
 1 5  
 <210> 739  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR2 sequence mut  
 <400> 739  
 Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Ser  
 1 5  
 <210> 740  
 <211> 8  
 <212> PRT



<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 740

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Thr

1 5

<210> 741

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 741

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Val

1 5

<210> 742

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence mut

<400> 742

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Tyr

1 5

<210> 743

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 743

Ala Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 744

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 744

Cys Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 745

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 745

Asp Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 746

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 746

Glu Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 747

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 747

Phe Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 748

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 748

Ile Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 749

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 749

Lys Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 750

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 750

Leu Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 751

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 751

Asn Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 752

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 752

Arg Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1                    5                    10

<210> 753

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 753

Ser Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1                    5                    10

<210> 754

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 754

Thr Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1                    5                    10

<210> 755

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 755

Val Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1                    5                    10

<210> 756

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 756

Trp Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1                    5                    10

<210> 757

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 757

Tyr Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 758

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 758

His Ala Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 759

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 759

His Cys Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 760

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 760

His Glu Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 761

<211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR3 sequence mut  
 <400> 761  
 His Gly Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe  
 1 5 10  
 <210> 762  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR3 sequence mut  
 <400> 762  
 His Asn Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe  
 1 5 10  
 <210> 763  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><223> Light chain CDR3 sequence mut  
 <400> 763  
 His Ser Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe  
 1 5 10  
 <210> 764  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR3 sequence mut  
 <400> 764  
 His Thr Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe  
 1 5 10  
 <210> 765  
 <211> 10  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 765

His Val Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 766

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 766

His Gln Ala His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 767

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 767

His Gln Phe His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 768

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 768

His Gln Gly His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 769

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 769

His Gln His His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 770

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 770

His Gln Gln His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 771

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 771

His Gln Trp His Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 772

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 772

His Gln Tyr Ala Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 773

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut



<400> 773

His Gln Tyr Glu Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 774

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 774

His Gln Tyr Gly Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 775

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 775

His Gln Tyr Lys Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 776

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 776

His Gln Tyr Leu Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 777

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 777

His Gln Tyr Asn Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1                    5                    10

<210> 778

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 778

His Gln Tyr Gln Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1                    5                    10

<210> 779

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 779

His Gln Tyr Ser Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1                    5                    10

<210> 780

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 780

His Gln Tyr Thr Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1                    5                    10

<210> 781

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 781

His Gln Tyr Val Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1                    5                    10

<210> 782

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 782

His Gln Tyr Trp Arg Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 783

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 783

His Gln Tyr His Ala Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 784

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 784

His Gln Tyr His Cys Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 785

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 785

His Gln Tyr His Asp Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 786

<211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR3 sequence mut  
 <400> 786  
 His Gln Tyr His Glu Ser Pro Pro Thr Phe  
 1 5 10  
 <210> 787  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR3 sequence mut  
 <400> 787  
 His Gln Tyr His Phe Ser Pro Pro Thr Phe  
 1 5 10  
 <210> 788  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR3 sequence mut  
 <400> 788  
 His Gln Tyr His Ile Ser Pro Pro Thr Phe  
 1 5 10  
 <210> 789  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR3 sequence mut  
 <400> 789  
 His Gln Tyr His Leu Ser Pro Pro Thr Phe  
 1 5 10  
 <210> 790  
 <211> 10  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 790

His Gln Tyr His Met Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 791

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 791

His Gln Tyr His Asn Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 792

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 792

His Gln Tyr His Gln Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 793

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 793

His Gln Tyr His Val Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 794

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 794

His Gln Tyr His Trp Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 795

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 795

His Gln Tyr His Tyr Ser Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 796

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 796

His Gln Tyr His Arg Ala Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 797

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 797

His Gln Tyr His Arg Cys Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 798

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 798

His Gln Tyr His Arg Glu Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 799

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 799

His Gln Tyr His Arg Phe Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 800

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 800

His Gln Tyr His Arg Gly Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 801

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 801

His Gln Tyr His Arg Ile Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 802

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 802

His Gln Tyr His Arg Met Pro Pro Thr Phe

1                    5                    10

<210> 803

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 803

His Gln Tyr His Arg Pro Pro Pro Thr Phe

1                    5                    10

<210> 804

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 804

His Gln Tyr His Arg Arg Pro Pro Thr Phe

1                    5                    10

<210> 805

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 805

His Gln Tyr His Arg Thr Pro Pro Thr Phe

1                    5                    10

<210> 806

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 806

His Gln Tyr His Arg Val Pro Pro Thr Phe

1                    5                    10



<210> 807

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 807

His Gln Tyr His Arg Trp Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 808

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 808

His Gln Tyr His Arg Tyr Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 809

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 809

His Gln Tyr His Arg Ser Lys Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 810

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 810

His Gln Tyr His Arg Ser Trp Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 811

<211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR3 sequence mut  
 <400> 811  
 His Gln Tyr His Arg Ser Tyr Pro Thr Phe  
 1 5 10  
 <210> 812  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR3 sequence mut  
 <400> 812  
 His Gln Tyr His Arg Ser Pro Asp Thr Phe  
 1 5 10  
 <210> 813  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR3 sequence mut  
 <400> 813  
 His Gln Tyr His Arg Ser Pro His Thr Phe  
 1 5 10  
 <210> 814  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Light chain CDR3 sequence mut  
 <400> 814  
 His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Asp Phe  
 1 5 10  
 <210> 815  
 <211> 10  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 815

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Phe Phe

1 5 10

<210> 816

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 816

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Gly Phe

1 5 10

<210> 817

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 817

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Ile Phe

1 5 10

<210> 818

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 818

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Leu Phe

1 5 10

<210> 819

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 819

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Met Phe

1 5 10

<210> 820

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 820

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Asn Phe

1 5 10

<210> 821

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 821

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Gln Phe

1 5 10

<210> 822

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 822

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Arg Phe

1 5 10

<210> 823

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 823

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Ser Phe

1 5 10

<210> 824

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 824

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Val Phe

1 5 10

<210> 825

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence mut

<400> 825

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Tyr Phe

1 5 10

<210> 826

<211> 50

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Apollo\_ECL2\_h2m\_F

<400> 826

ctgcaatctg ttgctcaga cattttccca ctcattgatg aaacctacct 50

<210> 827

<211> 50

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Apollo\_ECL2\_h2m\_R

<400> 827

ggaaaatgtc tgagcaaaca gattgcagtt tcttgcagtt ccagcccagg 50