



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20120376 T1

HR P20120376 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 31.05.2012.

(21) Broj predmeta: P20120376T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 03.05.2012.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2004043501
Datum podnošenja međunarodne prijave: 23.12.2004.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 04815562.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 23.12.2004.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2005062967
Datum međunarodne objave: 14.07.2005.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 1703893 A2
Datum objave europske prijave patenta: 27.09.2006.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 1703893 B1
Datum objave europskog patenta: 11.04.2012.

(31) Broj prve prijave: 532130 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 23.12.2003.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, 94080 CA, US
Sek Chung Fung, 3511 Deal, Houston, 75025 TX, US
Matthew Moyle, 3650 Meadow Lake Lane, Houston, 77027 TX, US
Mason Lu, MRC-Laboratory of Molecular Biology, Room T22, PNAC, Hills Road, Cambridge CB2 2QH, GB
Changning Yan, 2926 Russett Place West, Pearland, 77584 TX, US
Sanjaya Singh, 5506 Kuldell Dr., Houston, 77096 TX, US
Dan Huang, 806 Morris Turnpike, Apt 1B, Short Hills, 07078 NJ, US

(74) Zastupnik:

Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

NOVA PROTUTIJELA PROTIV IL-13 I NJIHOVE UPOTREBE

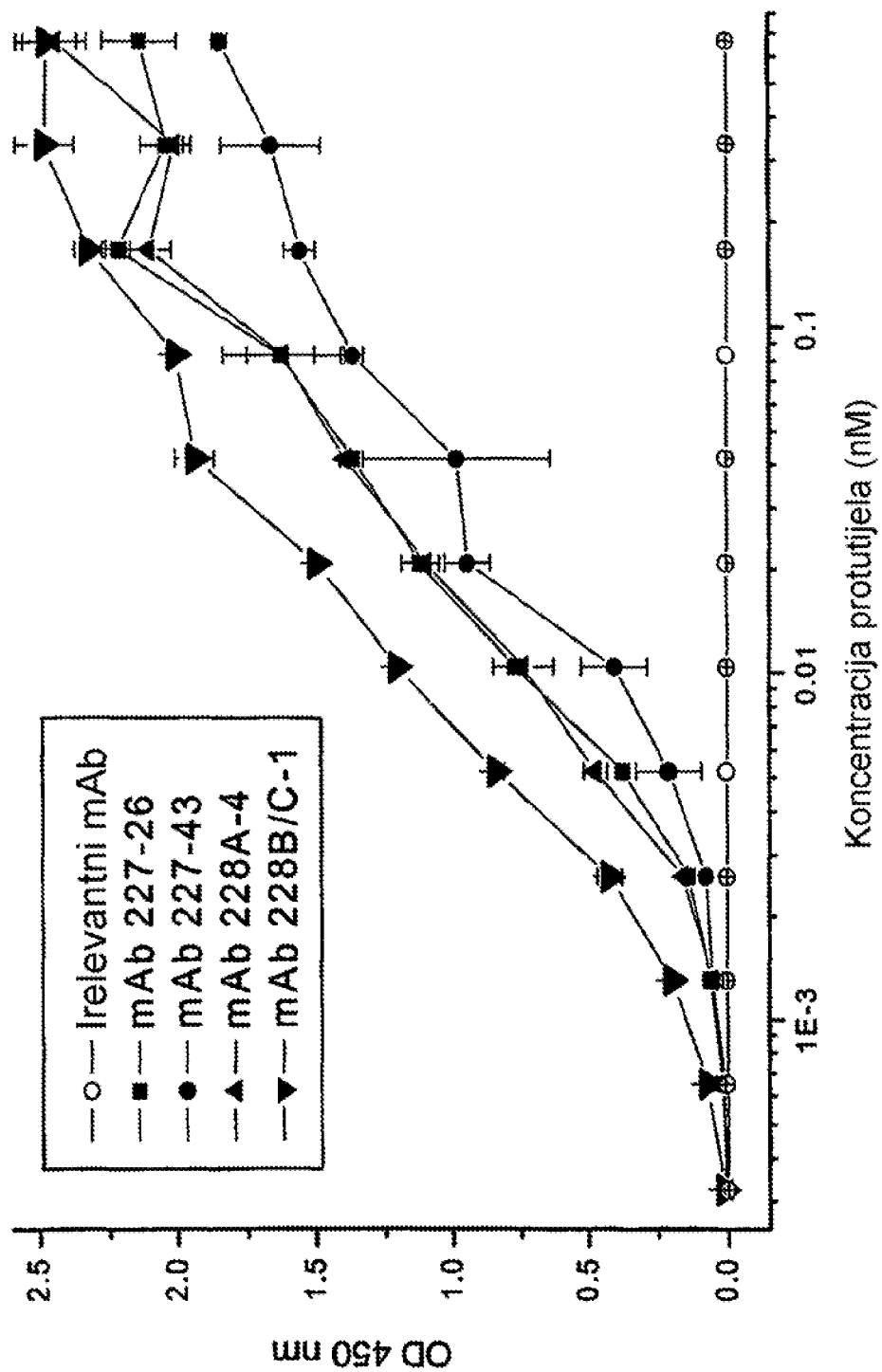
HR P20120376 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

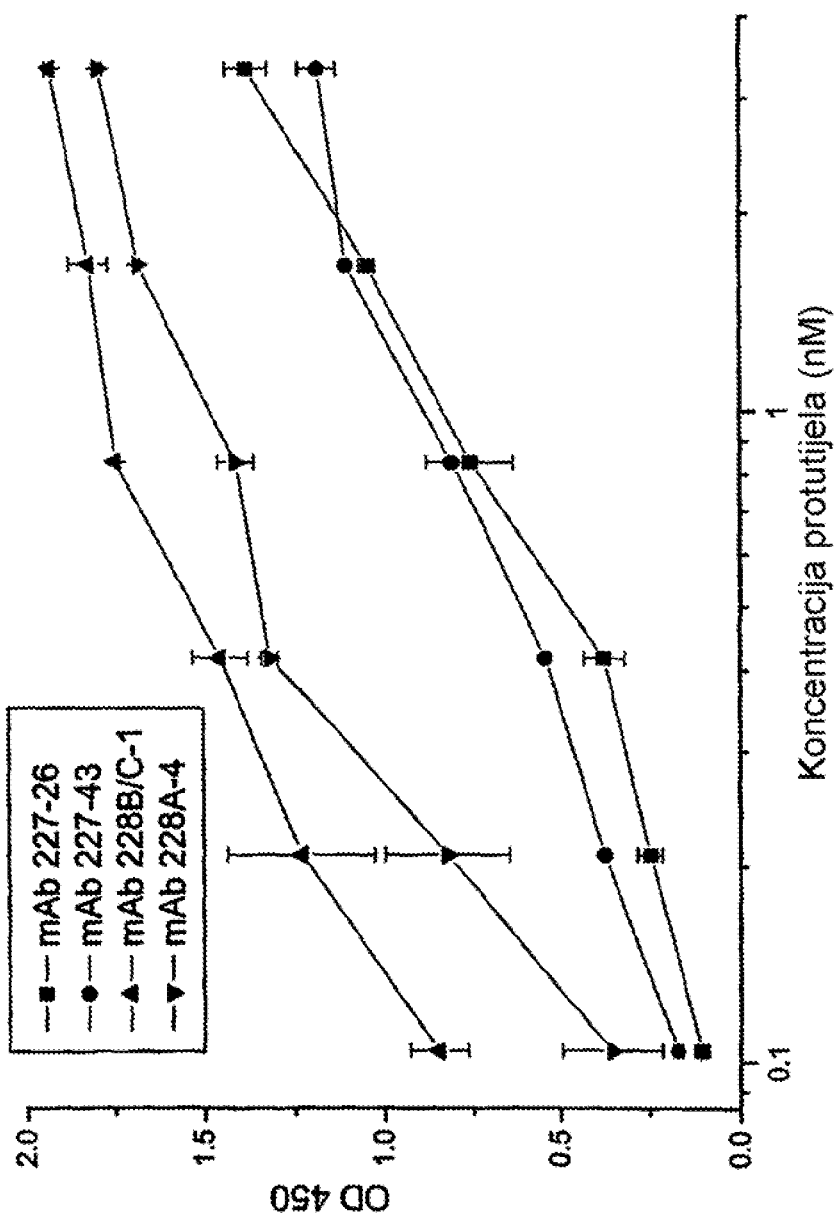
- 5 1. Antagonističko protutijelo protiv ljudskog IL-13, ili njegov antigenski vežući fragment, koje se specifično veže na ljudski IL13, **naznačeno time** što navedeno protutijelo kompetitivno inhibira vezanje protutijela kojeg proizvodi hibridom 228B/C-1, kojem je pridružen ATCC depozitni broj PTA-5657, na IL-13.
2. Antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time** što se navedeno protutijelo veže na epitop s aminokiselinskim slijedom ESLINVSG ili YCAALESLINVS.
- 10 3. Antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, **naznačeno time** što navedeno protutijelo sadrži (a) varijabilno područje lakog lanca (VL) koje sadrži CDRL1, čiji je aminokiselinski slijed iznijet u SEQ ID NO: 99, CDRL2, čiji je aminokiselinski slijed iznijet u SEQ ID NO: 104, te CDRL3, čiji je aminokiselinski slijed iznijet u SEQ ID NO: 115; i (b) varijabilno područje teškog lanca (VH) koje sadrži CDRH1, čiji je aminokiselinski slijed iznijet u SEQ ID NO: 117, CDRH2, čiji je aminokiselinski slijed iznijet u SEQ ID NO: 123, te CDRH3, čiji je aminokiselinski slijed iznijet u SEQ ID NO: 135.
- 15 4. Antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, **naznačeno time** što sadrži humanizirane slijedove protutijela kojeg proizvodi hibridom 228B/C-1, kojem je pridružen ATCC depozitni broj PTA-5657.
- 20 5. Antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, **naznačeno time** što navedeno protutijelo sadrži VL područje lanca kojeg se bira između bilo kojeg od SEQ ID NO: 3, 142, 144 i 150 i VH područje lanca kojeg se bira između bilo kojeg od SEQ ID NO: 4, 143, 145, 146, 147, 148 i 149.
- 25 6. Antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, **naznačeno time** što navedeno protutijelo sadrži antigenski vežuća područja dobivena iz varijabilnih područja lakog i/ili teškog lanca protutijela kojeg proizvodi hibridom 228B/C-1 (PTA-5657).
7. Antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, **naznačeno time** što navedeno protutijelo sadrži VL područje lanca, koje sadrži slijed iznijet u SEQ ID NO: 142, i VH područje lanca, koje sadrži slijed iznijet u SEQ ID NO: 143.
- 30 8. Antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, **naznačeno time** što sadrži:
 - (a) VL područje lanca, koje sadrži aminokiselinski slijed s formulom: FRL1-CDRL1-FRL2-CDRL2FRL3-CDRL3-FRL4, gdje se FRL1 sastoji od bilo kojeg od SEQ ID NO: 20 do 25; CDRL1 se sastoji od bilo kojeg od SEQ ID NO: 99 do 103; FRL2 se sastoji od SEQ ID NO: 29; CDRL2 se sastoji od bilo kojeg od SEQ ID NO: 104 do 114; FRL3 se sastoji od bilo kojeg od SEQ ID NO: 30 do 56; CDRL3 se sastoji od bilo kojeg od SEQ ID NO: 115 do 116; i FRL4 se sastoji od bilo kojeg od SEQ ID NO: 57 do 59; i
 - 35 (b) VH područje lanca, koje sadrži aminokiselinski slijed s formulom: FRH1-CDRH1-FRH2-CDRH2FRH3-CDRH3-FRH4, gdje se FRH1 sastoji od bilo kojeg od SEQ ID NO: 60 do 66; CDRH1 se sastoji od bilo kojeg od SEQ ID NO: 117 do 122; FRH2 se sastoji od bilo kojeg od SEQ ID NO: 67 do 75; CDRH2 se sastoji od bilo kojeg od SEQ ID NO: 123 do 134; FRH3 se sastoji od bilo kojeg od SEQ ID NO: 76 do 90; CDRH3 se sastoji od bilo kojeg od SEQ ID NO: 135 do 141; i FRH4 se sastoji od bilo kojeg od SEQ ID NO: 91 do 92.
- 40 9. Antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 8, **naznačeno time** što je navedeno protutijelo monoklonsko protutijelo.
10. Antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 9, **naznačeno time** što je protutijelo protutijelo tipa IgG.
- 45 11. Antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s patentnim zahtjevom 10, **naznačeno time** što je protutijelo protutijelo tipa IgG1, IgG2, IgG3 ili IgG4.
12. Antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 11, **naznačeno time** što je protutijelo humanizirano.
- 50 13. Antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12, **naznačeno time** što je protutijelo jednonlačano protutijelo, jednovalentno protutijelo, multispecifično protutijelo, ljudsko protutijelo, kimerno protutijelo ili Fab fragment.
14. Antigenski vežući fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 13, **naznačen time** što je Fab.
15. Antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s patentnim zahtjevom 13, **naznačeno time** što je multispecifično protutijelo koje je bispecifično protutijelo.
- 55 16. Hibridomska stanična linija, **naznačena time** što proizvodi monoklonsko protutijelo 228B/C-1, kojem je pridružen ATCC depozitni broj PTA-5657.
17. Polinukleotid, **naznačen time** što kodira antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 16.
18. Vektor, **naznačen time** što sadrži polinukleotid u skladu s patentnim zahtjevom 17.
- 60 19. Stanica-domaćin, **naznačena time** što sadrži vektor u skladu s patentnim zahtjevom 18.

20. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, koje se specifično veže na ljudski IL-13 u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 15, i fiziološki prihvatljivu podlogu.
- 5 21. Farmaceutski pripravak koji sadrži antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, koje se specifično veže na ljudski IL-13 u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 15, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju astme.
22. Farmaceutski pripravak koji sadrži antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, koje se specifično veže na ljudski IL-13 u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 15, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju upalne bolesti.
- 10 23. Farmaceutski pripravak koji sadrži antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, koje se specifično veže na ljudski IL-13 u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 15, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju bronhijalne astme, alergijskog rinitisa, koprivnjače ili alergijskog dermatitisa, ili upotrebi u sprječavanju bronhijalne astme, alergijskog rinitisa, alergijskog dermatitisa ili anafilaksije.
- 15 24. Farmaceutski pripravak koji sadrži antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, koje se specifično veže na ljudski IL-13 u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 15, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju alergijske astme, nealergijske astme, alergijskog rinitisa, atopičnog dermatitisa, alergijskog konjunktivitisa, ekzema, koprivnjače, alergija na hranu, kronične opstruktivne plućne bolesti, ulceroznog kolitisa, infekcije RSV-om, uveitisa, skleroderme ili osteoporoze.
- 20 25. Farmaceutski pripravak koji sadrži antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, koje se specifično veže na ljudski IL-13 u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 15, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju idiopatske plućne fibroze ili upalne i fibrotične plućne bolesti.
26. Farmaceutski pripravak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 21 do 25, namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevima 21-25, **naznačen time** što se antagonističko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, primijenjuje inhalacijom, bolusnom injekcijom ili infuzijom.
- 25 27. Postupak proizvodnje antagonističkog protutijela protiv ljudskog IL-13, ili njegovog antigenski vežućeg fragmenta, **naznačen time** što uključuje korak ekspresije protutijela, ili njegovog antigenski vežućeg fragmenta, kojeg kodira polinukleotid u skladu s patentnim zahtjevom 17 ili vektor u skladu s patentnim zahtjevom 18, u staniC₁domaćinu.
28. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 27, **naznačen time** što dodatno uključuje korak pročišćavanja protutijela, ili njegovog antigenski vežućeg fragmenta, kojeg eksprimira stanica-domaćin.
- 30 29. Antagonističko protutijelo protiv ljudskog IL-13, ili njegov antigenski vežući fragment, **naznačeno time** što je dobiveno iz hibridomske stanične linije u skladu s patentnim zahtjevom 16 ili iz stanice-domaćina u skladu s patentnim zahtjevom 19.
- 30 30. Antagonističko protutijelo protiv ljudskog IL-13, ili njegov antigenski vežući fragment, **naznačeno time** što je dobiveno postupkom u skladu s patentnim zahtjevom 27 ili 28.

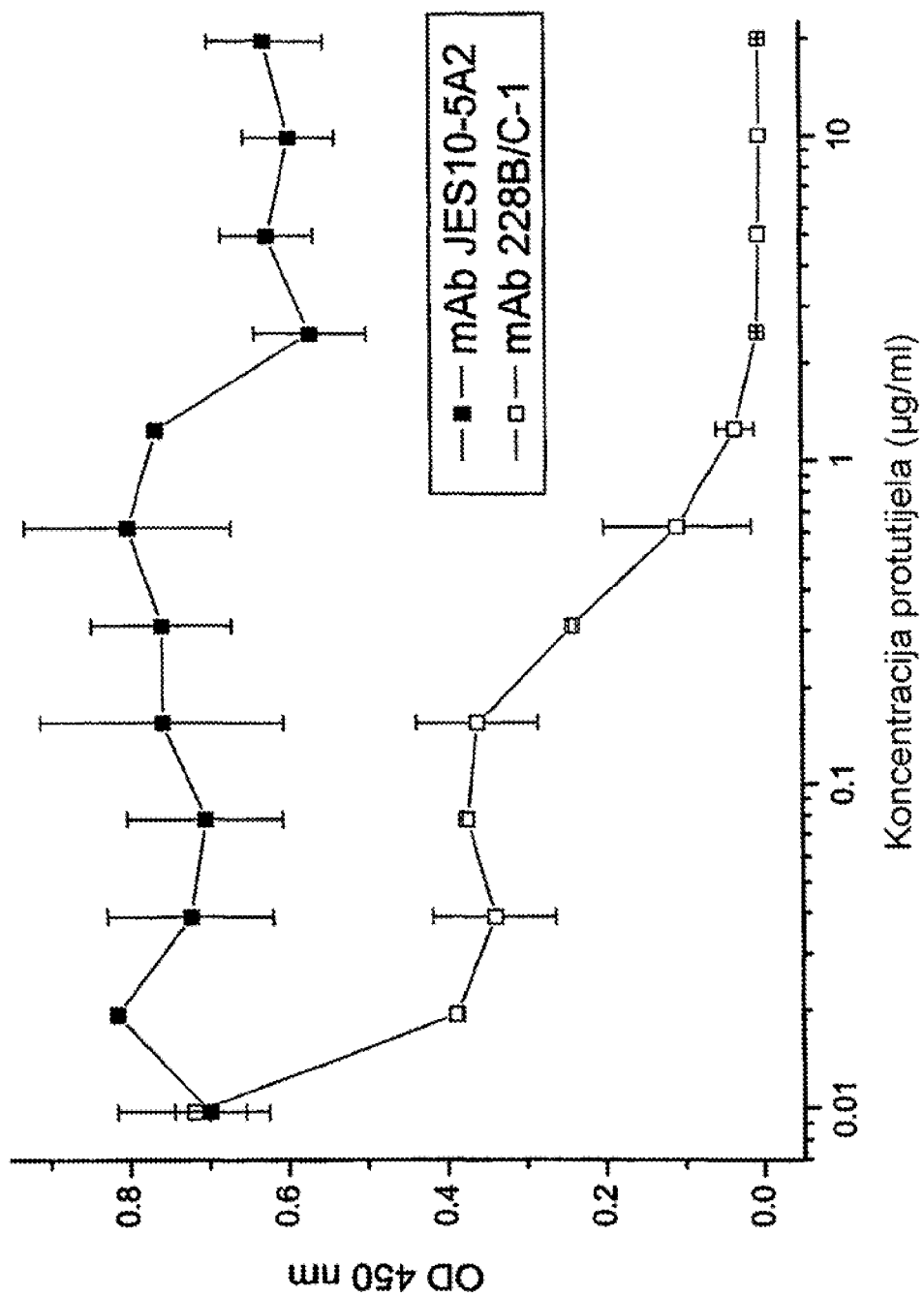
Sl. 1 Vežanje mAb-ova protiv IL-13 na ljudski IL-13 u ELISA-i



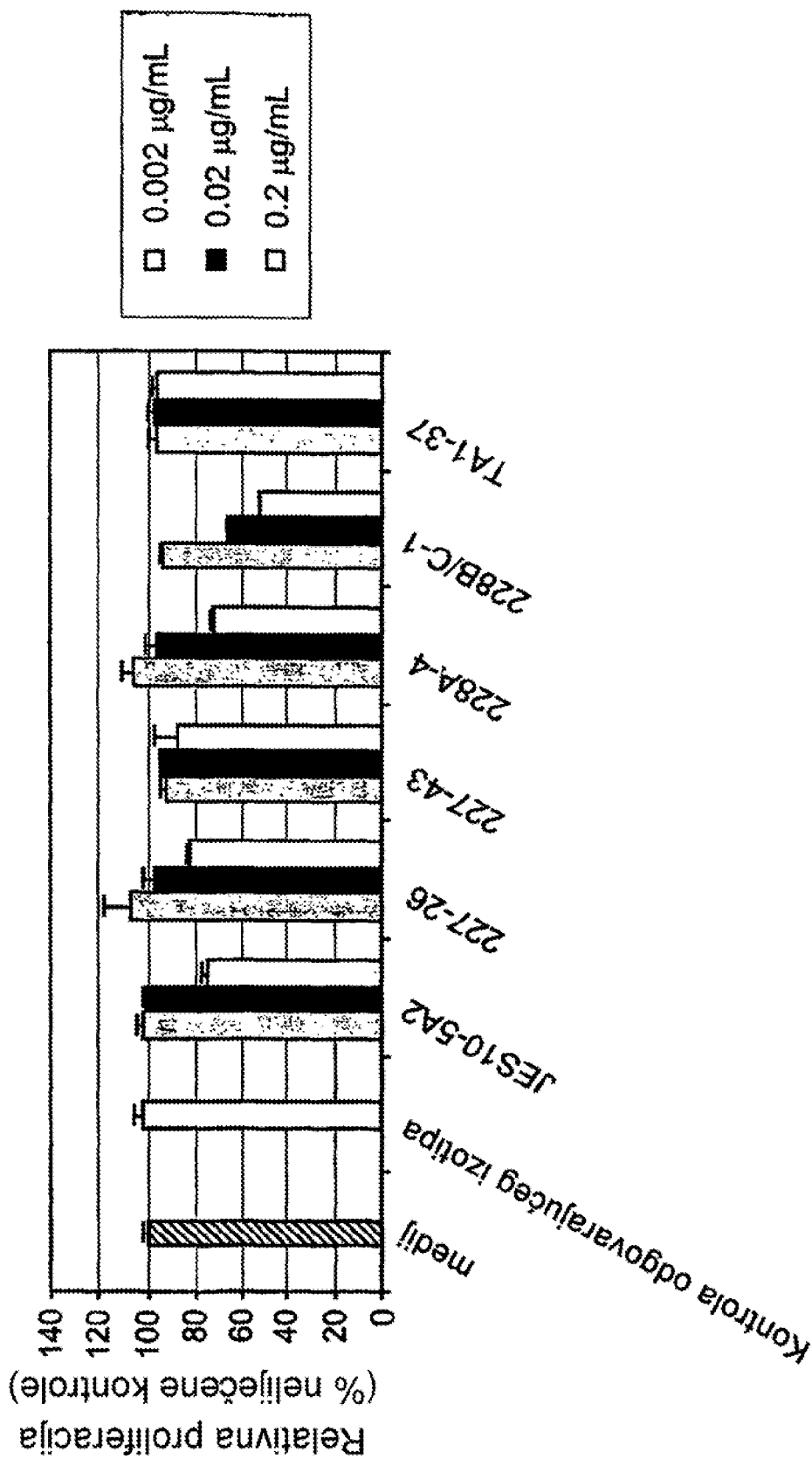
Sl. 2 Vezanje mAb-ova protiv IL-13 na
MT-IL13/Fc



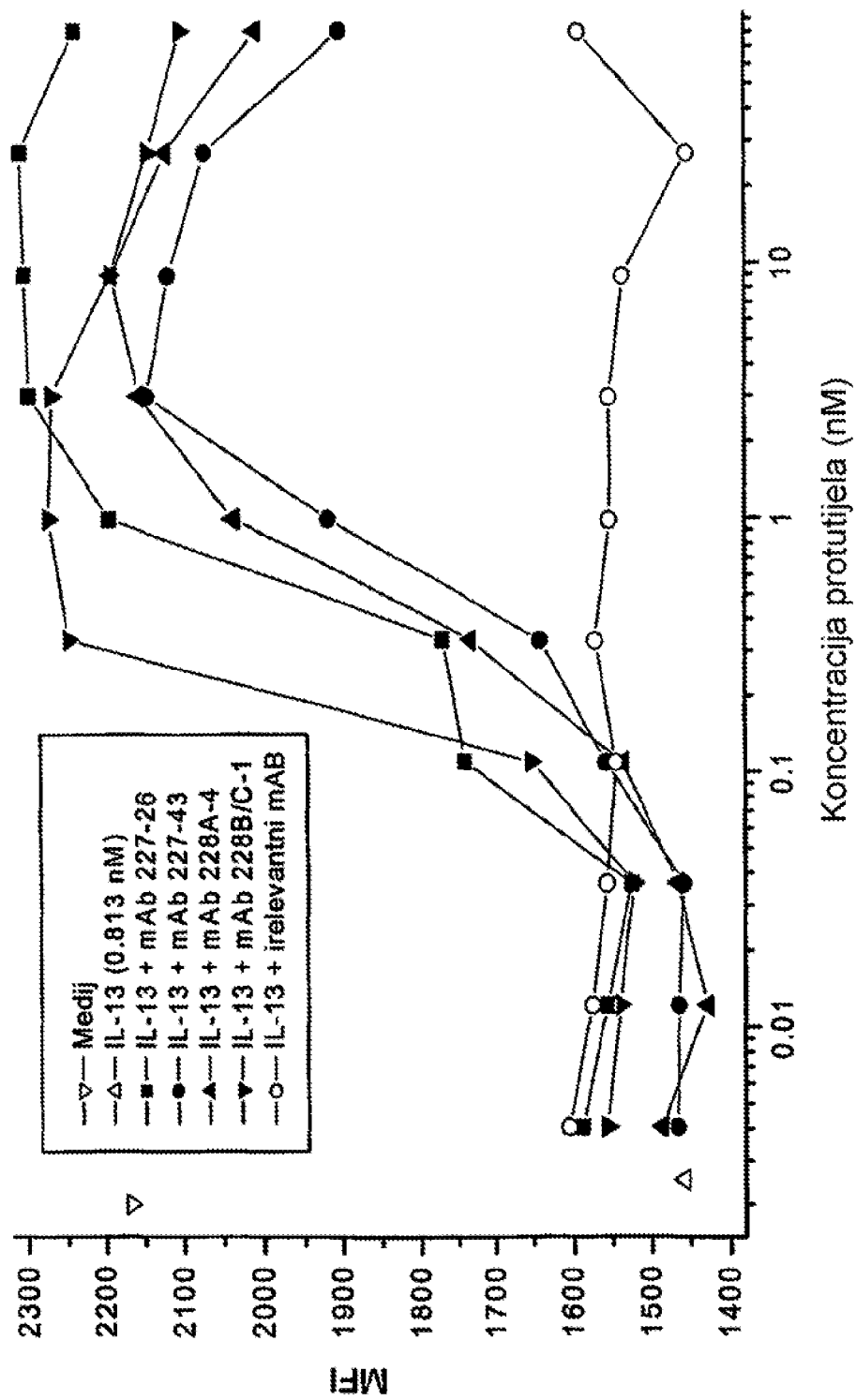
Sl. 3 mAb protiv IL-13 JES10-5A2 ne konkurira vezanju mAb 228B/C-1-HRP na ljudski IL13 u ELISA-i



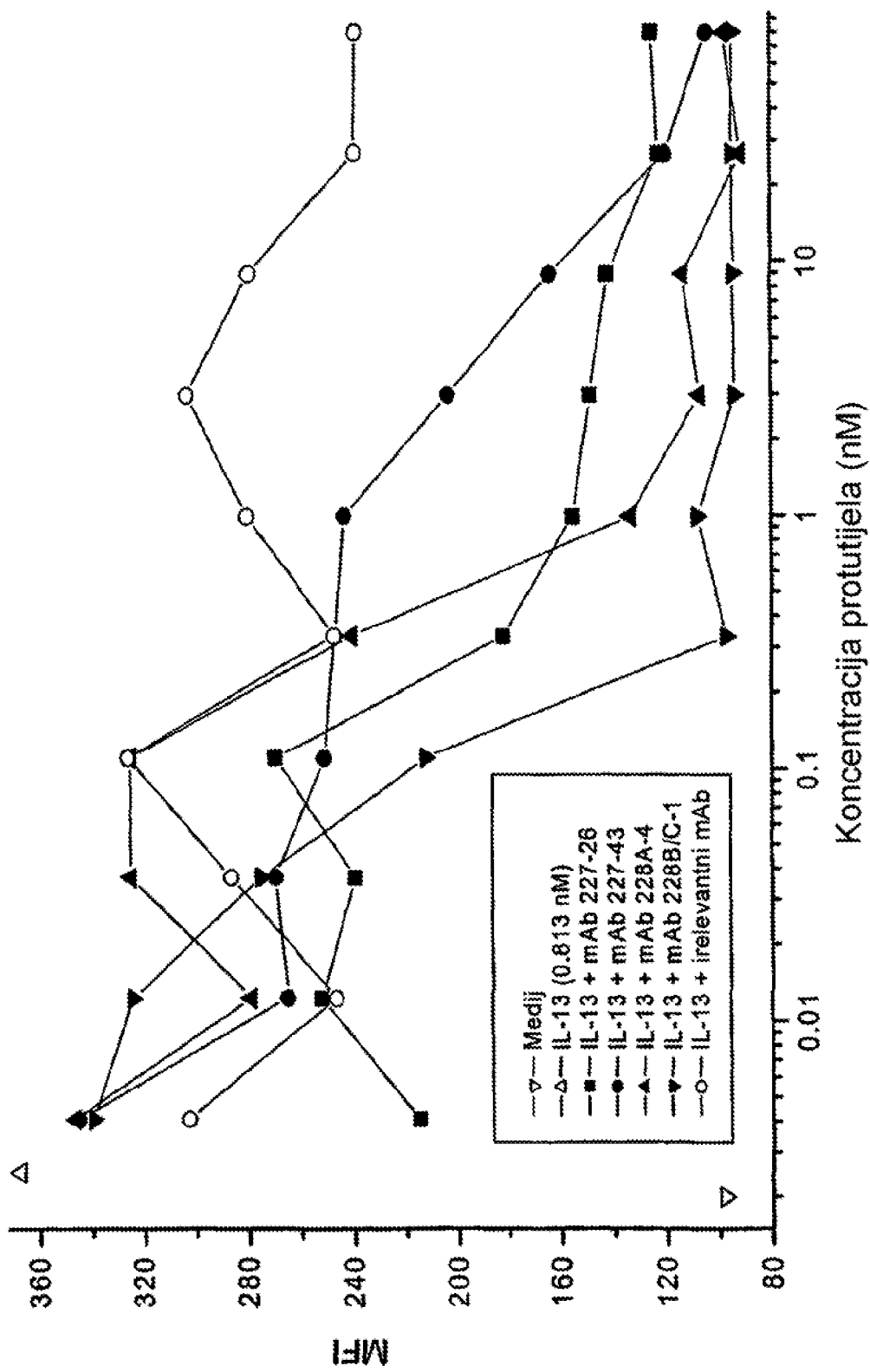
Sl. 4 Učinak mAb-ova protiv IL-13 na proliferaciju stanica L-1236



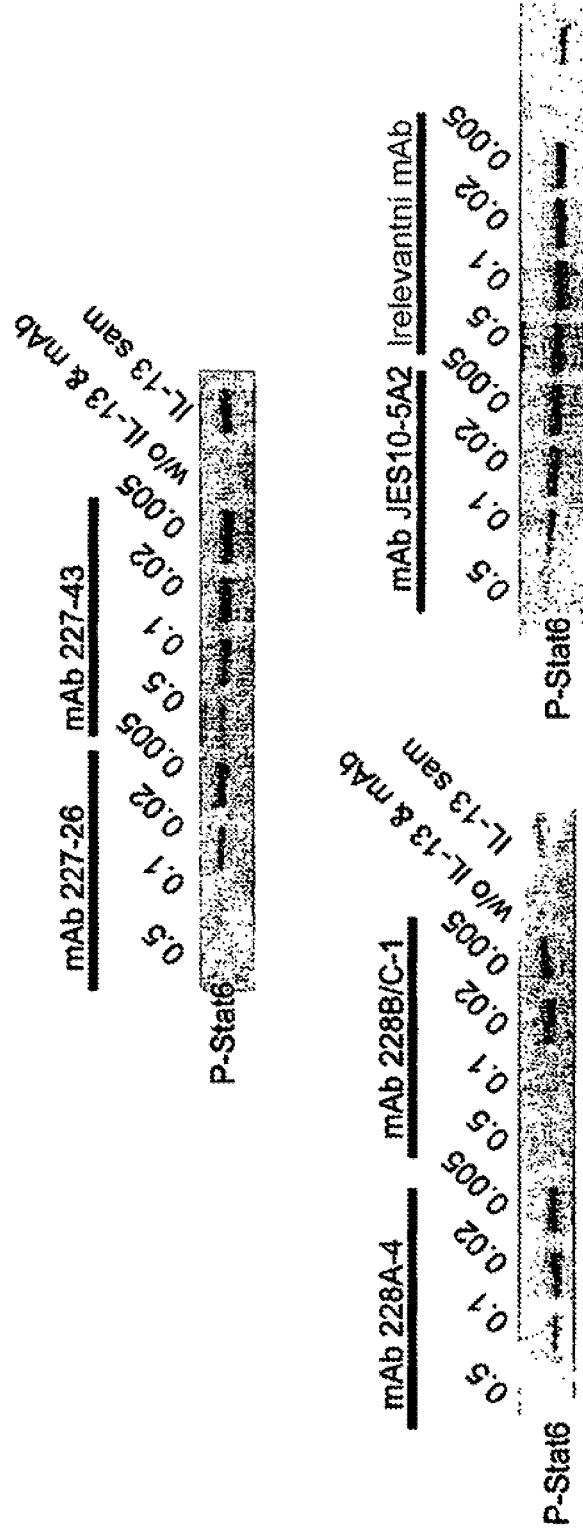
Sl. 5 Učinak mAb-ova protiv IL-13 na supresiju ekspresije CD14 u ljudskim monocitima potaknutu od strane IL-13



Sl. 6 Učinak mAb-ova protiv IL-13 na regulaciju ekspresije CD23 u ljudskim monocitima prema gore potaknutu od strane IL-13



Sl. 7 mAb-ovi protiv IL-13 inhibiraju fosforilaciju Stat6 u stanicama THP-1 potaknutu od strane IL-13



SLIKA 8

Protutijelo 228B/C-1
Teški lanac (VH)

1 10 20 30
 Q V Q L Q E S G P G L V A P S Q S L S I T C T V S G F S L N A Y S V N W V
 40 50 52a 53 60 65 70
 R Q P P G K G L E W L G M I N G D G K I V Y N S A L K S R L N I S K D S S
 80 82 90 95 100 b c d e f 101
 K S Q V F L K M S S L Q S D D T A R Y Y C A G D G Y Y P Y A M D N W G H G T
 118
 S V T V S S (SEQ ID NO 4)

Laki lanac (VK)

10 20 30
 N I V L T Q S P A S L A V S L G Q R A T I S C R A S K S V D S Y G N S F M H W
 40 50 60 70
 Y Q Q K P G Q P P K L L I Y L A S N L E S G V P A R F S G S G S R T D F T L T I
 80 90 100 113
 D P V E A D D A S Y Y C Q Q N N E D P R T F G G G T K L E I K R A (SEQ ID NO 3)

Podcrtao: CDR Kabat. Masno otisnuto/kurziv: CDR1 Chothia.

SLIKA 9
Protutijelo 228A-4
Teški lanac (VH)

1 10 20 30
 Q V Q L K E S G P G L V A P S Q S L S I T C T V S G F S L T D Y N I N W I R Q
 40 50 52a53 60 65 70
 P P G K G L E W L G M I W G D G S T A Y N S A L K S R L S I S K D M S K S Q I F
 80 82ab c 83 90 95 100 b c d e f 101 110
 L K M N S L Q T E D T A R Y Y C A R D G Y F P Y A M A Y W G Q G T

118
 S V T V S S (SEQ ID NO 6)

Laki lanac (VK)

1 10 20 30
 N I V L T Q S P T S L A V S L G Q R A T I S C R A S E S V D S Y C N G F I H W
 40 50 60 70
 Y Q Q K P G Q P P K L L I Y L A S N L E S G V P A R F S G S G S R T D F T L T I
 80 90 100 113
 D P M E A D D A A T Y Y C Q Q N N E D P R T F G G G T K L E I K R A (SEQ ID NO 5)

Podcrtnano: CDR Kabat. Masno otisnuto/kurziv: CDR1 Chothia.

SLIKA 10
Protutijelo 227-26
Teški lanac (VH)

```

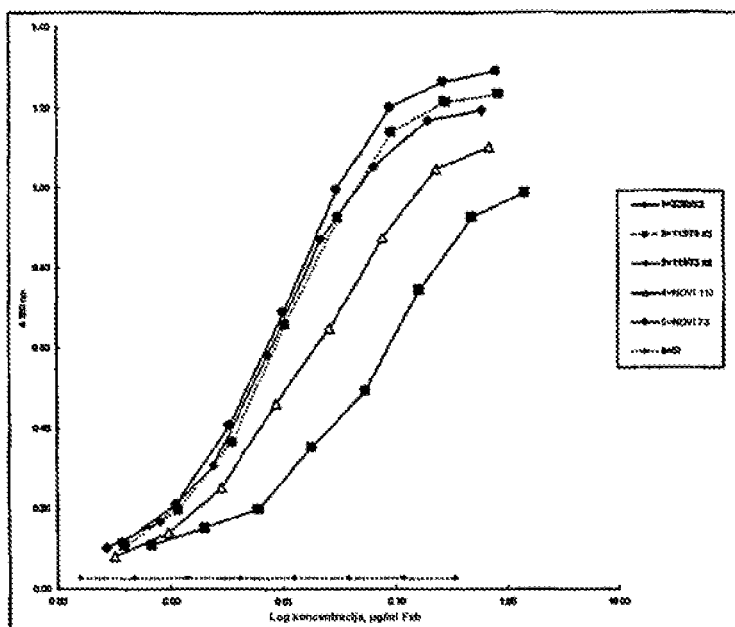
1      10      20      30
Q V L Q Q S G D D L V L P G A S V K L S C K A S G Y T F T S Y W I N W I
      40      50 52a 53      60      65      70
K Q R P G Q G L E W I G H I A P G S G S T Y F N E M F K G K A T L T V D T
      80      90      95      100 b c d e f
S S S T A Y I Q L S S L S S E D S A V Y F C A R S D I F L S Y A M D Y W G Q

      118
G T S V T V S S      (SEQ ID NO 8)

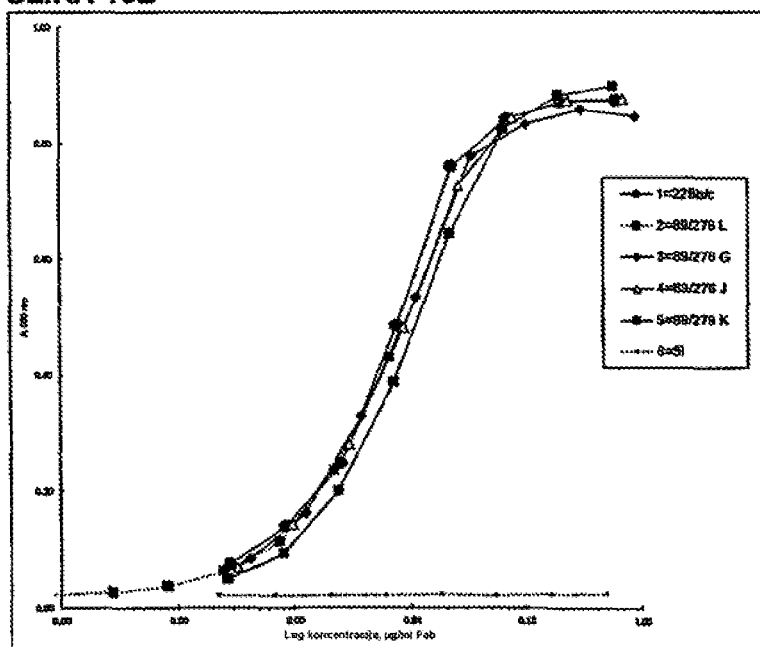
Laki lanac (VK)
1      10      20      30
D V L M T Q T P L S L P V S L G D Q A S I S C R S S Q S I V H S N G N T Y L Q
      40      50      60      70
W Y L Q K P G Q S P K L L I Y K V S N R F S G V P D R F S G S G S G T D F T L K
      80      90      100      114
I S R V E A E D L G V Y Y C F Q G S H V P Y T F G G G T K L E I K R A      (SEQ ID NO 7)
    
```

Podcrtano: CDR Kabat. Masno otisnuto/kurziv: CDR1 Chothia.

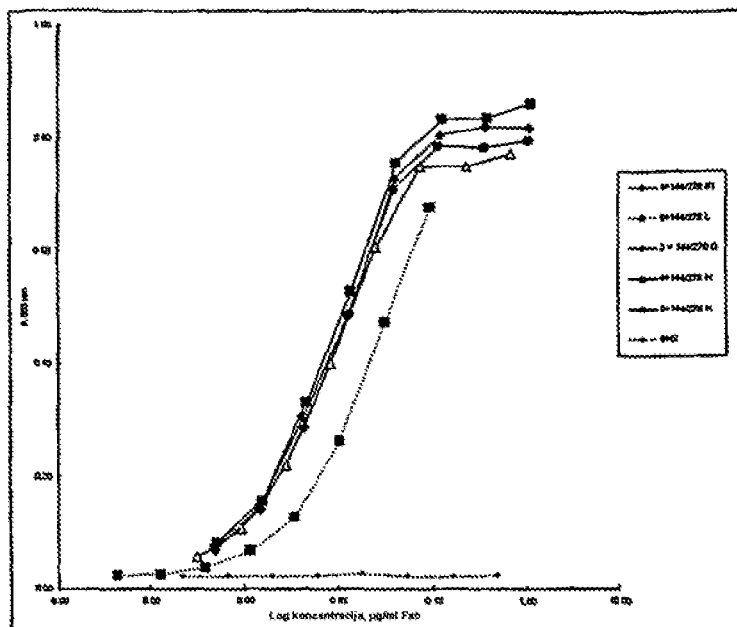
SLIKA 13A



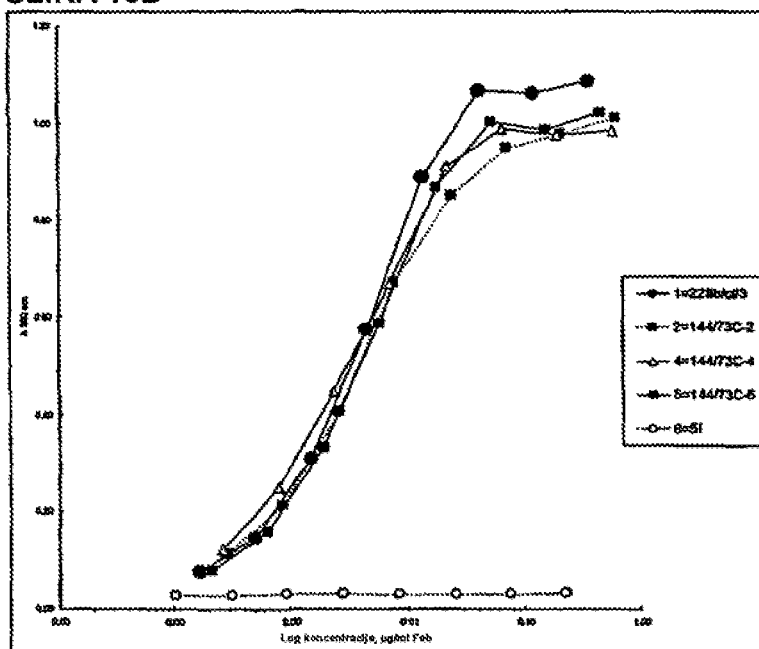
SLIKA 13B



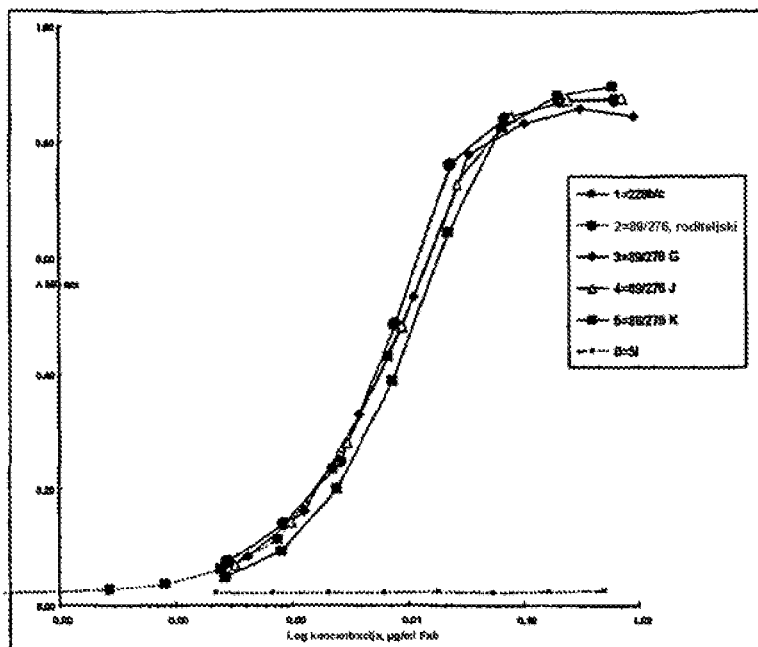
SLIKA 13C



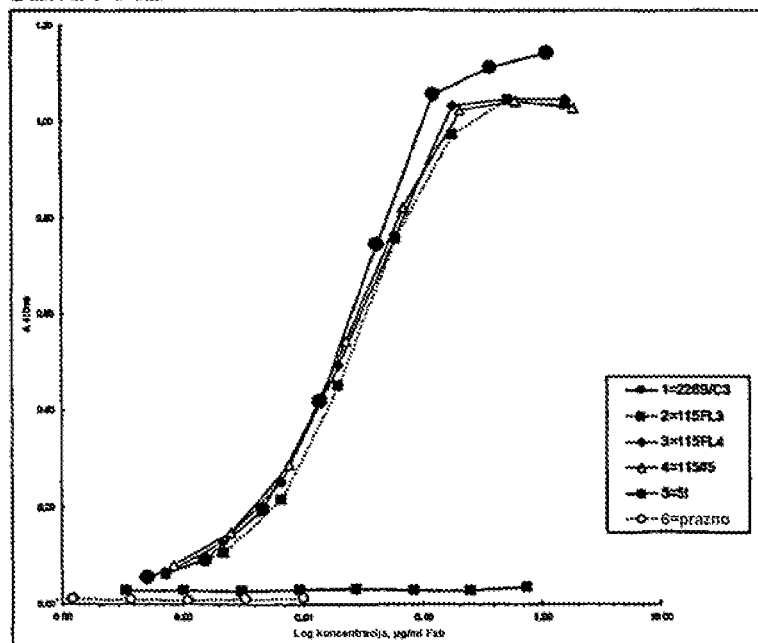
SLIKA 13D



SLIKA 14A



SLIKA 14B



SLIKA 15

L1-59
(roditeljski)

CDR-L1	R	A	S	K	S	V	D	S	Y	G	Q	S	F	M	H
CL-5	R	A	S	K	S	V	D	S	Y	G	Q	S	F	M	H
CL-13	R	A	S	K	S	V	D	S	Y	G	Q	S	F	M	H
CL-42	R	A	S	K	S	V	D	S	Y	G	Q	S	F	M	H
CL-48	R	A	S	K	S	V	D	S	Y	G	Q	S	F	M	H
CL-50	R	A	S	K	S	V	D	S	Y	G	Q	S	F	M	H
CL-56	R	A	S	K	S	V	D	S	Y	G	Q	S	F	M	H
CL-65	R	A	S	K	S	V	D	S	Y	G	Q	S	F	M	H
CL-69	R	A	S	K	S	V	D	S	Y	G	Q	S	F	M	H
CL-82	R	A	S	K	S	V	D	S	Y	G	Q	S	F	M	H
CL-94	R	A	S	K	S	V	D	S	Y	G	Q	S	F	M	H

L1-59
(roditeljski)

CDR-L3	Q	Q	N	N	E	D	P	R	T
CL-5	Q	Q	N	A	E	D	P	R	T
CL-13	Q	Q	N	N	E	D	P	R	T
CL-42	Q	Q	N	A	E	D	P	R	T
CL-48	Q	Q	N	N	E	D	P	R	T
CL-50	Q	Q	N	A	E	D	P	R	T
CL-56	Q	Q	N	A	E	D	P	R	T
CL-65	Q	Q	N	N	E	D	P	R	T
CL-69	Q	Q	N	A	E	D	P	R	T
CL-82	Q	Q	N	N	E	D	P	R	T
CL-94	Q	Q	N	A	E	D	P	R	T

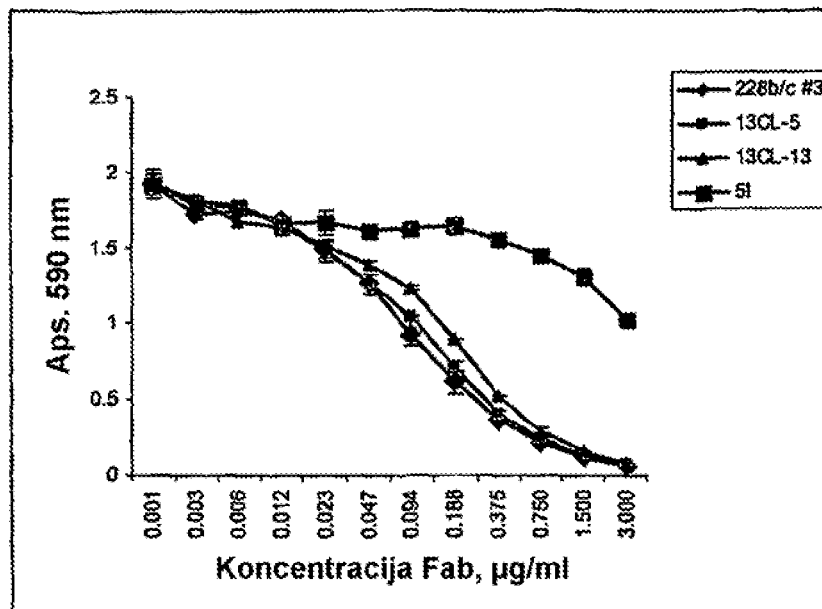
L1-59
(roditeljski)

CDR-H1	A	Y	S	V	N
CL-5	A	Y	S	V	N
CL-13	A	K	S	V	N
CL-42	A	N	S	V	N
CL-48	A	N	S	V	N
CL-50	A	K	S	V	N
CL-56	A	K	S	V	N
CL-65	A	S	S	V	N
CL-69	A	N	S	V	N
CL-82	A	N	S	V	N
CL-94	A	N	S	V	N

L1-59
(roditeljski)

CDR-H3	D	G	Y	Y	P	Y	A	M	D	N
CL-5	D	G	Y	Y	P	Y	A	M	K	N
CL-13	D	G	Y	Y	P	Y	A	M	S	N
CL-42	D	G	Y	Y	P	Y	A	M	K	N
CL-48	D	G	Y	Y	P	Y	A	M	K	N
CL-50	D	G	Y	Y	P	Y	A	M	K	N
CL-56	D	G	Y	Y	P	Y	A	M	S	N
CL-65	D	G	R	Y	P	Y	A	M	K	N
CL-69	D	G	Y	Y	P	Y	A	M	D	N
CL-82	D	G	Y	Y	P	Y	A	M	K	N
CL-94	D	G	Y	Y	P	Y	A	M	K	N

SLIKA 16



Slika 17 Aminokislinski sljedovi varijabilnih područja kandidata za anti-HL13

CL-5 (kandidat sa zrelim afinitetom) Vh:

DIVMTQSPDLSVSLGERATINCRASKSVDSYGOSFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFT
LTISSLQAEDVAVYCCQNAEDPRTFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO 93)

CL-5 (kandidat sa zrelim afinitetom) Vh:

QVTLRESGPALVKPTQTLTCTCGSFLSAYSVNWIRQPPGKALEWLA MIWGDGKIVYNSALKSRLLTISKDTSKN
QVLTMTNMDPVDTATYYCAVDGYYPYAMKNWGGSLVTYSS (SEQ ID NO 94)

CL-13 (kandidat sa zrelim afinitetom) Vh:

DIVMTQSPDLSVSLGERATINCRASKSVDSYGOSFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFT
LTISSLQAEDVAVYCCQNNEDPRTFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO 95)

CL-13 (kandidat sa zrelim afinitetom) Vh:

QVTLRESGPALVKPTQTLTCTCGSFLS AKSVNWIRQPPGKALEWLA MIWGDGKIVYNSALKSRLLTISKDTSKN
QVLTMTNMDPVDTATYYCAVDGYYPYAMSNWGGSLVTYSS (SEQ ID NO 96)

CL-50 (kandidat sa zrelim afinitetom) Vh:

DIVMTQSPDLSVSLGERATINCRASKSVDSYGOSFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFT
LTISSLQAEDVAVYCCQNAEDPRTFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO 97)

CL-50 (kandidat sa zrelim afinitetom) Vh:

QVTLRESGPALVKPTQTLTCTCGSFLS AKSVNWIRQPPGKALEWLA MIWGDGKIVYNSALKSRLLTISKDTSKN
QVLTMTNMDPVDTATYYCAVDGYYPYAMKNWGGSLVTYSS (SEQ ID NO 98)

Slika 19 IL13 i vežući epitop u 228B/C Mab

1	M	A	L	L	L	T	T	V	I	A	L	L	T	C	L	G	G	F	A	S	P	G	P	V	P	S	T	-	-	A	L	R	E	L	I	E	E	L	čovjek majmun miš		
1	M	A	L	L	L	T	M	V	I	A	L	L	T	C	L	G	G	F	A	S	P	G	P	V	P	S	T	-	-	A	L	R	E	L	I	E	E	L			
1	M	A	L	L	L	T	A	V	L	A	L	L	A	C	L	G	G	L	A	E	G	P	V	P	R	S	V	S	L	P	L	T	L	K	E	L	I	E	E	L	
37	V	N	I	T	Q	N	Q	K	A	P	L	C	N	G	S	N	V	W	S	T	N	L	T	A	G	M	T	C	A	A	L	E	S	L	I	N	V	S	G	C	čovjek majmun miš
37	V	N	I	T	Q	N	Q	K	A	P	L	C	N	G	S	N	V	W	S	T	N	L	T	A	G	M	T	C	A	A	L	E	S	L	I	N	V	S	G	C	
41	S	N	I	T	Q	D	Q	-	T	R	L	C	N	G	S	N	S	V	D	L	L	A	A	G	P	C	V	A	L	D	S	L	T	N	I	S	N	C			
77	S	A	I	E	K	T	Q	R	M	L	S	G	F	C	P	H	K	V	S	A	G	Q	F	S	S	L	H	V	R	D	T	K	I	E	V	A	Q	F	V	K	čovjek majmun miš
77	S	A	I	E	K	T	Q	R	M	L	S	G	F	C	P	H	K	V	S	A	G	Q	F	S	S	L	H	V	R	D	T	K	I	E	V	A	Q	F	V	K	
80	N	A	I	Y	R	T	Q	R	I	L	H	G	L	C	N	R	K	A	P	T	-	T	V	S	S	L	P	-	D	T	K	I	E	V	A	H	T	I	T		
117	D	L	L	H	L	K	K	L	F	R	E	G	R	F	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	čovjek majmun miš
117	D	L	L	H	L	K	K	L	F	R	E	G	R	F	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
117	K	L	L	S	Y	T	K	Q	L	F	R	H	G	P	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

SLIKA 20

	CDR-L1			CDR-H1	
P	RASKSVDSYGNSFMH	SEQ ID NO 99	P	AYSVN	SEQ ID NO 117
V1	RASKSVDSYGQSFMH	SEQ ID NO 100	V1	AKSVN	SEQ ID NO 118
V2	RASKSVDSYGQSFH	SEQ ID NO 101	V2	ANSVN	SEQ ID NO 119
V3	RASKSVDSYGNSYMH	SEQ ID NO 102	V3	GYSVN	SEQ ID NO 120
V4	RASKSVDSYGNSPLH	SEQ ID NO 103	V4	AHSVN	SEQ ID NO 121
			V5	ARSVN	SEQ ID NO 122
	CDR-L2			CDR-H2	
P	LASNLES	SEQ ID NO 104	P	MIWGDGKIVYNSALKS	SEQ ID NO 123
V1	LASNINS	SEQ ID NO 105	V1	MIWGDGKISYNSALKS	SEQ ID NO 124
V2	LASNLOS	SEQ ID NO 106	V2	MIWGDGKIVYNSALES	SEQ ID NO 125
V3	LATNLES	SEQ ID NO 107	V3	MIWGDGKIVYNSALKS	SEQ ID NO 126
V4	LASNLS	SEQ ID NO 108	V4	MIWGDGKIVYNSDLKS	SEQ ID NO 127
V5	LASNLEK	SEQ ID NO 109	V5	MIWGDGKVVYNSALKS	SEQ ID NO 128
V6	LASRLES	SEQ ID NO 110	V6	MIWGDGKIVYNSSELKS	SEQ ID NO 129
V7	LASNLS	SEQ ID NO 111	V7	MIWGDGKIAVYNSALKS	SEQ ID NO 130
V8	LASNLS	SEQ ID NO 112	V8	MIWGDGKIVYNSALKE	SEQ ID NO 131
V9	LASNLES	SEQ ID NO 113	V9	MIWGDGKIVYNSALKS	SEQ ID NO 132
V10	LANNLES	SEQ ID NO 114	V10	MIWGDGKIVYNSALAS	SEQ ID NO 133
			V11	MIWGDGKVVYNSALKS	SEQ ID NO 134
	CDR-L3			CDR-H3	
P	QQNEDPRT	SEQ ID NO 115	P	DGYYPYAMDN	SEQ ID NO 135
V1	QQNAEDPRT	SEQ ID NO 116	V1	DGRYPYAMDN	SEQ ID NO 136
			V2	DGYYPYAMKN	SEQ ID NO 137
			V3	DGRYPYAMEN	SEQ ID NO 138
			V4	DGYYPYAMSN	SEQ ID NO 139
			V5	DGYYPYAMAN	SEQ ID NO 140
			V6	DGYYPYALDN	SEQ ID NO 141

SLIKA 21A: Aminokiselinski sljedovi varijabilnih područja izvjesnih kandidata za anti-IL13:

CL-89 Vk (SEQ ID NO 142):

DIVMTQSPDLSVSLGERATINCRASKSVDSYGNSEMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVDPDRFSGSGSGT
DFTLTSSLQAEDVAVYYCQNNEDPRIFGGKVEIKR

CL-276G Vh (SEQ ID NO 143):

QVTLRESGPALVKPTQTLTCTVSGFSLSAYSVNWIRQPPGKALEWLA MIWGDGKIVYNSALKSRRLTISKDTS
KNQVVLTMNMDPVDATYYCAGDGYYPYAMDNDNWGGQGLVTVSS

RL-36 (nasumični kandidat iz biblioteke) Vk (SEQ ID NO 144):

DIVMTQSPDLSVSLGERATINCRASKSVDSYGNSEMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVDPDRFSGSGSGT
DFTLTSSLQAEDVAVYYCQNNEDPRIFGGKVEIKR

RL-36 (nasumični kandidat iz biblioteke) Vh (SEQ ID NO 145):

QVTLRESGPALVKPTQTLTCTGSGFSLSAYSVNWIRQPPGKALEWLA MIWGDGKIVYNSALKSRRLTISKDTS
KNQVVLTMNMDPVDATYYCAVDGYYPYAMDNDNWGGQGLVTV
SS

RL-19 (nasumični kandidat iz biblioteke) Vh (SEQ ID NO 146):

QVTLRESGPALVKPTQTLTCTSSGFSLSAYSVNWIRQPPGKALEWLA MIWGDGKIVYNSALKSRRLTISKDTS
KNQVVLTMNMDPVDATYYCALDGYYPYAMDNDNWGGQGLVTV
SS

SLIKA 21B: Aminokiselinski slijedovi varijabilnih područja izvjesnih kandidata za anti-IL13:

RL-11 (nasumični kandidat iz biblioteke) Vh (SEQ ID NO 147):

QVTLRESGPALVKPTQTTLTCTTSGFSLAYSYNWIRPPGKALEWLA MIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDTS
KNQVVLTMTNMDPVDATYYCAVDGYYPYAMDNWGGSLVTV
SS

RL-8 (nasumični kandidat iz biblioteke) Vh (SEQ ID NO 148):

QVTLRESGPALVKPTQTTLTCTTSGFSLAYSYNWIRPPGKALEWLA MIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDTSK
NQVVLTMTNMDPVDATYYCASDGYYPYAMDNWGGSLVTV
SS

RL-45 (nasumični kandidat iz biblioteke) Vh (SEQ ID NO 149):

QVTLRESGPALVKPTQTTLTCTTSGFSLAYSYNWIRPPGKALEWLA MIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDTS
KNQVVLTMTNMDPVDATYYCATDGYYPYAMDNWGGSLVTV
SS

RL36-L1.59 (kandidat sa zrelim afinitetom za L1) Vk (SEQ ID NO 150):

DIVMTQSPDLSVSLGERATINCRASKSVDSYGGSEMHWYQQKPGQPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGGT
DFTLTISSLOAEDVAVYYCQNNEDPRIFGGGKVEIKR

RL36-L1.59 (kandidat sa zrelim afinitetom za L1) Vh (SEQ ID NO 151):

QVTLRESGPALVKPTQTTLTCTTSGFSLAYSYNWIRPPGKALEWLA MIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDTS
KNQVVLTMTNMDPVDATYYCAVDGYYPYAMDNWGGSLVTVSS

scFV kandidat br. 212 (SEQ ID NO 152):

QVTLRESGPALVKPTQTTLTCTVSGFSLAYSYNWIRPPGKALEWLA MIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDTS
KNQVVLTMTNMDPVDATYYCAGDGYYPYAMDNWGGSLVTV
SSGGSSRSSSSGGGGGDDIVMTQSPDLSVSLGERATINCRASKSVDSYGNSEMHWYQQKPGQPPKLLI
YLASNLESGVPDRFSGSGGTDFLTLTISSVQAEDVAVYYCQQN
NEDPRIFGGGKVEIKR

HR P20120376 T1

SPISAK SLJEDOVA

[0240]

<110> TANOX, INC.
FUNG, Sek Chung

SINGH, Sanjaya
HUANG, Dan
Moyle, Matthew
LU, Mason
YAN, Changning

<120> Protutijela protiv Il-13 i njihove upotrebe

<130> TNX-1050

<150> US60/532,130

<151> 2003-12-23

<160> 152

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 114

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

Ser Pro Gly Pro Val Pro Pro Ser Thr Ala Leu Arg Glu Leu Ile Glu
1 5 10 15

Glu Leu Val Asn Ile Thr Gln Asn Gln Lys Ala Pro Leu Cys Asn Gly
20 25 30

Ser Met Val Trp Ser Ile Asn Leu Thr Ala Gly Met Tyr Cys Ala Ala
35 40 45

Leu Glu Ser Leu Ile Asn Val Ser Gly Cys Ser Ala Ile Glu Lys Thr
50 55 60

Gln Arg Met Leu Ser Gly Phe Cys Pro His Lys Val Ser Ala Gly Gln
65 70 75 80

Phe Ser Ser Leu His Val Arg Asp Thr Lys Ile Glu Val Ala Gln Phe
85 90 95

Val Lys Asp Leu Leu Leu His Leu Lys Lys Leu Phe Arg Glu Gly Arg
100 105 110

Phe Asn

HR P20120376 T1

<210> 2
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <221> miješana svojstva
 <222> (13) (13)
 <223> Xaa može biti bilo koja prirodna aminokiselina

<400> 2

Ser Pro Gly Pro Val Pro Pro Ser Thr Ala Leu Arg Xaa Leu Ile Glu
 1 5 10 15

Glu Leu Val Asn Ile Thr Gln Asn Gln Lys Ala Pro Leu Cys Asn Gly
 20 25 30

Ser Met Val Trp Ser Ile Asn Leu Thr Ala Gly Met Tyr Cys Ala Ala
 35 40 45

Leu Glu Ser Leu Ile Asn Val Ser Gly Cys Ser Ala Ile Glu Lys Thr
 50 55 60

Gln Arg Met Leu Ser Gly Phe Cys Pro His Lys Val Ser Ala Gly Gln
 65 70 75 80

Phe Ser Ser Leu His Val Arg Asp Thr Lys Ile Glu Val Ala Gln Phe
 85 90 95

Val Lys Asp Leu Leu Leu His Leu Lys Lys Leu Phe Arg Glu Gly Arg
 100 105 110

Phe Asn

<210> 3
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> *Murinae gen. sp.*

<220>
 <221> LANAC
 <222> (1)..(113)
 <223> VARIJABILNO PODRUČJE LAKOG LANCA MONOKLONSKOG PROTUTIJELA 228B/C

<400> 3

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

HR P20120376 T1

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys 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 Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
 85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Ala

<210> 4

<211> 118

<212> PRT

<213> Murinae gen. sp.

<220>

<221> LANAC

<222> (1)..(118)

<223> VARIJABILNO PODRUČJE TEŠKOG LANCA MONOKLONSKOG PROTUTIJELA 228B/C

<400> 4

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Ala Tyr
 20 25 30

Ser Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Leu Asn Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80

HR P20120376 T1

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

Gly Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly His Gly Thr
 100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 5

<211> 118

<212> PRT

<213> Murinae gen. sp.

<220>

<221> LANAC

<222> (1)..(118)

<223> VARIJABILNO PODRUČJE LAKOG LANCA MONOKLONSKOG PROTUTIJELA 228A-4

<400> 5

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
 20 25 30

Asn Ile Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45

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

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu
 65 70 75 80

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

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

Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 6

<211> 118

<212> PRT

<213> Murinae gen. sp.

HR P20120376 T1

<220>

<221> LANAC

<222> (1)..(118)

<223> VARIJABILNO PODRUČJE TEŠKOG LANCA MONOKLONSKOG PROTUTIJELA 228A-4

<400> 6

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Ile Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

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

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu
65 70 75 80

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

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

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 7

<211> 114

<212> PRT

<213> Murinae gen. sp.

<220>

<221> LANAC

<222> (1)..(114)

<223> VARIJABILNO PODRUČJE LAKOG LANCA MONOKLONSKOG PROTUTIJELA 227-26

<220>

<221> LANAC

<222> (1)..(114)

<223> VARIJABILNO PODRUČJE LAKOG LANCA MONOKLONSKOG PROTUTIJELA 227-26-1

<400> 7

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

HR P20120376 T1

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Ala

<210> 8

<211> 120

<212> PRT

<213> Murinae gen. sp.

<220>

<221> LANAC

<222> (1)..(120)

<223> VARIJABILNO PODRUČJE TEŠKOG LANCA MONOKLONSKOG PROTUTIJELA 227-26-1

<400> 8

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

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

Trp Ile Asn Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly His Ile Ala Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Phe Asn Glu Met Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

HR P20120376 T1

85

90

95

Ala Arg Ser Asp Ile Phe Leu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 9
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> UMJETNO

<220>
 <223> Nizvodna oligonukleotidna početnica za mutantni slijed IL13

<400> 9
 aagctttccc caggccctgt gcctccctct acagccctca ggaagctcat 50

<210> 10
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> UMJETNO

<220>
 <223> Uzvodna oligonukleotidna početnica za mutantni slijed IL13

<400> 10
 ctcgaggttg aaccgtccct cgcgaaaaag 30

<210> 11
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> UMJETNO

<220>
 <223> Nizvodna degenerirana oligonukleotidna početnica za majmunski IL13

<400> 11
 gyyctrggcy ycatggcgct yt 22

<210> 12
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> UMJETNO

<220>
 <223> Uzvodna degenerirana oligonukleotidna početnica za majmunski IL13

<400> 12
 tttcagttga accgtccyty gcgaa 25

<210> 13
 <211> 399

HR P20120376 T1

<212> DNA
 <213> *Macaca fascicularis*

<400> 13
 atggcgctct tgttgacat ggtcattgct ctcaattgcc tcggcggett tgcctcccca 60
 agccctgtgc ctccctctac agccctcaag gagctcattg aggagctggt caacatcacc 120
 cagaaccaga agggcccgcct ctgcaatggc agcatggtgt ggagcatcaa cctgacagct 180
 ggcgtgtact gtgcagccct ggaatccctg atcaacgtgt caggctgcag tgccatcgag 240
 aagaccaga ggatgctgaa cggattctgc ccgcacaagg tctcagctgg gcagttttcc 300
 agcttgctgtg tccgagacac caaaatcgag gtggcccagt ttgtaaagga cctgctcgta 360
 catttaaaga aactttttcg caatggacgg ttcaactga 399

<210> 14
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> UMJETNO

<220>
 <223> Nizvodna oligonukleotidna početnica za cinomolgus majmunski IL13

<400> 14
 aagcttcacc atggcgctct tgttgacat ggtc 34

<210> 15
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> UMJETNO

<220>
 <223> Uzvodna oligonukleotidna početnica za cinomolgus majmunski IL13

<400> 15
 tcacaagatc tgggctcctc gaggttgaac cgtccattgc 40

<210> 16
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> UMJETNO

<220>
 <223> Nizvodna oligonukleotidna početnica za Fcyl

<400> 16
 ctcgaggagc ccagatcttg tga 23

<210> 17
 <211> 35
 <212> DNA
 <213> UMJETNO

<220>

HR P20120376 T1

<223> Uzvodna oligonukleotidna početnica za Fcγ1

<400> 17

gctctagagc ctcatttacc cggagacagg gagag

35

<210> 18

<211> 8

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> MJESTO ZA VEZANJE EPITOPA

<400> 18

Glu Ser Leu Ile Asn Val Ser Gly

1

5

<210> 19

<211> 12

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> MJESTO ZA VEZANJE EPITOPA

<400> 19

Tyr Cys Ala Ala Leu Glu Ser Leu Ile Asn Val Ser

1

5

10

<210> 20

<211> 23

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRL1 228B/C-1

<400> 20

Asn 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

20

<210> 21

<211> 23

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRL1 UZORAK HT2

<400> 21

HR P20120376 T1

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 22
<211> 23
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL1 VARIJANTA B

<400> 22

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 23
<211> 23
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL1 VARIJANTA J

<400> 23

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 24
<211> 23
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL1 VARIJANTA L

<400> 24

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

HR P20120376 T1

<210> 25
<211> 23
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL1 VARIJANTA HT-NEW #300

<400> 25

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 26
<211> 23
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL1 VARIJANTA HT2-DP27 #29

<400> 26

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 27
<211> 23
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL1 VARIJANTA HT2-DP27 #53

<400> 27

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 28
<211> 23
<212> PRT
<213> UMJETNO

HR P20120376 T1

<220>

<223> FRL1 VARIJANTA HT2-DP27 #66

<400> 28

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 29

<211> 15

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRL2 228B/C

<400> 29

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 30

<211> 32

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRL3 288 B/C

<400> 30

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Ser Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 31

<211> 32

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRL3 HT2

<400> 31

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

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

HR P20120376 T1

20

25

30

<210> 32
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL3 VARIJANTA B

<400> 32

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Pro Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 33
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL3 VARIJANTA J

<400> 33

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 34
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL3 VARIJANTA L

<400> 34

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Pro Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 35
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

HR P20120376 T1

<220>

<223> FRL3 VARIJANTA N

<400> 35

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Pro Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 36

<211> 32

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRL3 VARIJANTA P

<400> 36

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 37

<211> 32

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRL3 VARIJANTA R

<400> 37

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 38

<211> 32

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRL3 VARIJANTA HT2-NEW #1

<400> 38

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr

HR P20120376 T1

<210> 42
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL3 VARIJANTA HT2-NEW # 67

<400> 42

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Pro Leu Glu Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 43
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL3 VARIJANTA HT2-NEW #74

<400> 43

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Pro Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 44
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL3 VARIJANTA HT2-NEW #78

<400> 44

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Ser Val Glu Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 45
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL3 VARIJANTA HT2-NEW #322

HR P20120376 T1

<400> 45

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Ser Leu Glu Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 46

<211> 32

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRL3 VARIJANTA HT2-NEW #162

<400> 46

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Pro Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 47

<211> 32

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRL3 VARIJANTA HT2-DP27 # 7

<400> 47

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 48

<211> 32

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRL3 VARIJANTA HT2-DP27 #57

<400> 48

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Pro Val Glu Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

HR P20120376 T1

<210> 49
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL3 VARIJANTA HT2-DP27 #73

<400> 49

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 50
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL3 VARIJANTA HT2-DP27 #92

<400> 50

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Thr Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 51
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL3 VARIJANTA HT2-DP27 #118

<400> 51

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Pro Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 52
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

HR P20120376 T1

<220>

<223> FRL3 VARIJANTA HT2-DP27 #123

<400> 52

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 53

<211> 32

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRL3 VARIJANTA HT2-DP27 #83

<400> 53

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Pro Leu Glu Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 54

<211> 32

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRL3 VARIJANTA HT2-DP27 #135

<400> 54

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 55

<211> 32

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRL3 VARIJANTA HT2-DP27 #273

<400> 55

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

HR P20120376 T1

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 56
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL3 VARIJANTA HT2-DP27 #301

<400> 56

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Pro Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 57
<211> 12
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL4 228 B/C

<400> 57

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala
1 5 10

<210> 58
<211> 11
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL4 HT2

<400> 58

Phe Gly Gly Gly Thr Lys vai Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 59
<211> 11
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRL4 VARIJANTA B

<400> 59

HR P20120376 T1

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 60
<211> 30
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH1 228 B/C

<400> 60

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn
20 25 30

<210> 61
<211> 30
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH1 DP27

<400> 61

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
20 25 30

<210> 62
<211> 30
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH1 NEW

<400> 62

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 Ser Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 63
<211> 30
<212> PRT

HR P20120376 T1

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRH1 VARIJANTA HT2-NEW #73

<400> 63

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 Ser Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 64

<211> 30

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRH1 HT2-DP27#7

<400> 64

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 Asn
20 25 30

<210> 65

<211> 30

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRH1 VARIJANTA HT2-DP27 #40

<400> 65

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
20 25 30

<210> 66

<211> 30

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRH1 VARIJANTA HT2-DP27 #268

<400> 66

HR P20120376 T1

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 Asn
20 25 30

<210> 67
<211> 14
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH2 228 B/C

<400> 67

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 68
<211> 14
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH2 DP27

<400> 68

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 69
<211> 14
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH2 NEW

<400> 69

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 70
<211> 14
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH2 VARIJANTA 1

<400> 70

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

HR P20120376 T1

1 5 10

<210> 71
<211> 14
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH2 VARIJANTA 3

<400> 71

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 72
<211> 14
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH2 VARIJANTA HT2-DP27 #7

<400> 72

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 73
<211> 14
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH2 VARIJANTA HT2-DP27 # 43

<400> 73

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 74
<211> 14
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH2 VARIJANTA HT2-DP27 #50

<400> 74

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 75
<211> 14

HR P20120376 T1

<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH2 VARIJANTA HT2-DP27 #100

<400> 75

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 76
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH3 228 B/C

<400> 76

Arg Leu Asn Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys
1 5 10 15

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

<210> 77
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH3 DP27

<400> 77

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 78
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH3 NEW

<400> 78

Arg Val Thr Met Leu Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg
1 5 10 15

HR P20120376 T1

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

<210> 79
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH3 VARIJANTA 1

<400> 79
Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly
20 25 30

<210> 80
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH3 VARIJANTA 3

<400> 80
Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly
20 25 30

<210> 81
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH3 VARIJANTA 4

<400> 81
Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Gly
20 25 30

<210> 82
<211> 32
<212> PRT

HR P20120376 T1

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRH3HT2-NEW #1

<400> 82

Arg Leu Asn Met Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Arg
1 5 10 15

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

<210> 83

<211> 32

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRH3 VARIJANTA HT2-NEW #9

<400> 83

Arg Leu Asn Met Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Arg
1 5 10 15

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

<210> 84

<211> 32

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRH3 VARIJANTA HT2-NEW #14

<400> 84

Arg Val Asn Met Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg
1 5 10 15

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

<210> 85

<211> 32

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> FRH3 VARIJANTA HT2-DP27 #26

<400> 85

HR P20120376 T1

Arg Leu Asn Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 86
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH3 VARIJANTA HT2-DP27 #275

<400> 86

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ile Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Gly
20 25 30

<210> 87
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH3 VARIJANTA HT2-DP27 #301

<400> 87

Arg Leu Asn Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly
20 25 30

<210> 88
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH3 VARIJANTA HT2-DP27 #580

<400> 88

Arg Leu Asn Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly
20 25 30

HR P20120376 T1

<210> 89
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH3 VARIJANTA HT2-DP27 #345

<400> 89

Arg Leu Asn Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 90
<211> 32
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH3 VARIJANTA HT2-DP27 #634

<400> 90

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Gly
 20 25 30

<210> 91
<211> 11
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH4 228B/C

<400> 91

Trp Gly His Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 92
<211> 11
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> FRH4 DP27

<400> 92

HR P20120376 T1

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 93
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> UMJETNO

<220>
 <223> VARIJABILNI LAKI LANAC CL5

<400> 93

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr
 20 25 30

Gly Gln 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 Asp
 50 55 60

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Ala
 85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 94
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> UMJETNO

<220>
 <223> VARIJABILNI TEŠKI LANAC CL5

<400> 94

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 Gly 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

HR P20120376 T1

<210> 96
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> UMJETNO

<220>
 <223> VARIJABILNI TEŠKI LANAC CL-13

<400> 96

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 Gly Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ala Lys
 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

Val Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Ser Asn Trp Gly Gln Gly Ser
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 97
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> UMJETNO

<220>
 <223> VARIJABILNI LAKI LANAC CL-50

<400> 97

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr
 20 25 30

Gly Gln Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

HR P20120376 T1

<210> 99
<211> 15
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-L1 228B/C

<400> 99

Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Val	Asp	Ser	Tyr	Gly	Asn	Ser	Phe	Met	His
1			5						10					15

<210> 100
<211> 15
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-L1 VARIJANTA 1

<400> 100

Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Val	Asp	Ser	Tyr	Gly	Gln	Ser	Phe	Met	His
1			5						10					15

<210> 101
<211> 15
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-L1 VARIJANTA 2

<400> 101

Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Val	Asp	Ser	Tyr	Gly	Gln	Ser	Phe	Leu	His
1			5						10					15

<210> 102
<211> 15
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-L1 VARIJANTA 3

<400> 102

Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Val	Asp	Ser	Tyr	Gly	Asn	Ser	Tyr	Met	His
1			5						10					15

<210> 103
<211> 15
<212> PRT
<213> UMJETNO

HR P20120376 T1

<220>

<223> CDR-L1 VARIJANTA 4

<400> 103

Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Leu His
1 5 10 15

<210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> CDR-L2 228B/C

<400> 104

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> CDR-L2 VARIJANTA 1

<400> 105

Leu Ala Ser Asn Leu Asn Ser
1 5

<210> 106

<211> 7

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> CDR-L2 VARIJANTA 2

<400> 106

Leu Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 107

<211> 7

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> CDR-L2 VARIJANTA 3

<400> 107

HR P20120376 T1

Leu Ala Thr Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 108
<211> 7
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-L2 VARIJANTA 4

<400> 108

Leu Ala Ser Asn Leu Lys Ser
1 5

<210> 109
<211> 7
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-L2 VARIJANTA 5

<400> 109

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Lys
1 5

<210> 110
<211> 7
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-L2 VARIJANTA 6

<400> 110

Leu Ala Ser Arg Leu Glu Ser
1 5

<210> 111
<211> 7
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-L2 VARIJANTA 7

<400> 111

Leu Ala Ser Asn Leu His Ser
1 5

<210> 112

HR P20120376 T1

<211> 7
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-L2 VARIJANTA 8

<400> 112

Leu Ala Ser Asn Leu Ser Ser
1 5

<210> 113
<211> 7
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-L2 VARIJANTA 9

<400> 113

Leu Ala Ser Phe Leu Glu Ser
1 5

<210> 114
<211> 7
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-L2 VARIJANTA 10

<400> 114

Leu Ala Asn Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-L3 228B/C

<400> 115

Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Arg Thr
1 5

<210> 116
<211> 9
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>

HR P20120376 T1

<223> CDR-L3 VARIJANTA 1

<400> 116

Gln Gln Asn Ala Glu Asp Pro Arg Thr
1 5

<210> 117

<211> 5

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> CDR-H1 228B/C

<400> 117

Ala Tyr Ser Val Asn
1 5

<210> 118

<211> 5

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> CDR-H1 VARIJANTA 1

<400> 118

Ala Lys Ser Val Asn
1 5

<210> 119

<211> 5

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> CDR-H1 VARIJANTA 2

<400> 119

Ala Asn Ser Val Asn
1 5

<210> 120

<211> 5

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> CDR-H1 VARIJANTA 3

<400> 120

Gly Tyr Ser Val Asn

HR P20120376 T1

1 5

<210> 121
<211> 5
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-H1 VARIJANTA 4

<400> 121

Ala His Ser Val Asn
1 5

<210> 122
<211> 5
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-H1 VARIJANTA 5

<400> 122

Ala Arg Ser Val Asn
1 5

<210> 123
<211> 16
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-H2 228B/C

<400> 123

Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 124
<211> 16
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-H2 VARIJANTA 1

<400> 124

Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 125
<211> 16

HR P20120376 T1

<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-H2 VARIJANTA 2

<400> 125

Met	Ile	Trp	Gly	Asp	Gly	Lys	Ile	Val	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Glu	Ser
1				5					10					15	

<210> 126
<211> 16
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-H2 VARIJANTA 3

<400> 126

Met	Ile	Trp	Gly	Asp	Gly	Lys	Ile	Val	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Lys	Ser
1				5					10					15	

<210> 127
<211> 16
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-H2 VARIJANTA 4

<400> 127

Met	Ile	Trp	Gly	Asp	Gly	Lys	Ile	Val	Tyr	Asn	Ser	Asp	Leu	Lys	Ser
1				5					10					15	

<210> 128
<211> 16
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-H2 VARIJANTA 5

<400> 128

Met	Ile	Trp	Gly	Asp	Gly	Lys	Val	Val	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Lys	Ser
1				5					10					15	

<210> 129
<211> 16
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-H2 VARIJANTA 6

HR P20120376 T1

<400> 129

Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Glu Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 130

<211> 16

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> CDR-H2 VARIJANTA 7

<400> 130

Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Ala Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 131

<211> 16

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> CDR-H2 VARIJANTA 8

<400> 131

Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Glu
1 5 10 15

<210> 132

<211> 16

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> CDR-H2 VARIJANTA 9

<400> 132

Met Val Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 133

<211> 16

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> CDR-H2 VARIJANTA 10

<400> 133

Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Ala Ser
1 5 10 15

HR P20120376 T1

<210> 134
<211> 16
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-H2 VARIJANTA 11

<400> 134

Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Lys Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 135
<211> 10
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-H3 228B/C

<400> 135

Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn
1 5 10

<210> 136
<211> 10
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-H3 VARIJANTA 1

<400> 136

Asp Gly Arg Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn
1 5 10

<210> 137
<211> 10
<212> PRT
<213> UMJETNO

<220>
<223> CDR-H3 VARIJANTA 2

<400> 137

Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Lys Asn
1 5 10

<210> 138
<211> 10
<212> PRT

HR P20120376 T1

<213> UMJETNO

<220>

<223> CDR-H3 VARIJANTA 3

<400> 138

Asp Gly Arg Tyr Pro Tyr Ala Met Lys Asn
1 5 10

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> CDR-H3 VARIJANTA 4

<400> 139

Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Ser Asn
1 5 10

<210> 140

<211> 10

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> CDR-H3 VARIJANTA 5

<400> 140

Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Ala Asn
1 5 10

<210> 141

<211> 10

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> CDR-H3 VARIJANTA 6

<400> 141

Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Leu Asp Asn
1 5 10

<210> 142

<211> 112

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> VARIJABILNI LAKI LANAC OF CL-89

HR P20120376 T1

<400> 142

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys 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 Asp
50 55 60

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 143

<211> 118

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> VARIJABILNI TEŠKI LANAC CL-276G

<400> 143

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

HR P20120376 T1

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
 115

<210> 144
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> UMJETNO

<220>
 <223> VARIJABILNI LAKI LANAC OF RL-36

<400> 144

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys 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 Asp
 50 55 60

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
 85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 145
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> UMJETNO

<220>
 <223> VARIJABILNI TEŠKI LANAC RL-36

<400> 145

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

HR P20120376 T1

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Gly 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

Val Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ser
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 146
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> UMJETNO

<220>
 <223> VARIJABILNI TEŠKI LANAC RL-19

<400> 146

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 Ser 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

HR P20120376 T1

85

90

95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 147
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> UMJETNO

<220>
 <223> VARIJABILNI TEŠKI LANAC RL-11

<400> 147

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 Thr 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

Val Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ser
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 148
 <213> 118
 <212> PRT
 <213> UMJETNO

<220>
 <223> VARIJABILNI TEŠKI LANAC RL-8

HR P20120376 T1

<400> 148

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 Leu 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

Ser Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ser
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 149

<211> 118

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> VARIJABILNI TEŠKI LANAC RL-45

<400> 149

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 Thr 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

HR P20120376 T1

<400> 151

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 Gly 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

Val Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ser
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 152

<211> 248

<212> PRT

<213> UMJETNO

<220>

<223> JEDAN LANAC FV

<400> 152

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

