



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0005875
(43) 공개일자 2023년01월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7039975
(22) 출원일자(국제) 2021년04월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년11월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/028548
(87) 국제공개번호 WO 2021/216810
국제공개일자 2021년10월28일
(30) 우선권주장
63/014,033 2020년04월22일 미국(US)
63/014,549 2020년04월23일 미국(US)

(71) 출원인
킨드레드 바이오사이언시스, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94010, 벨링게임, 스위트 200,
1555 베이쇼어 하이웨이
(72) 발명자
리 샤이르 지안
미국, 캘리포니아 94010, 벨링게임, 스위트 200,
1555 베이쇼어 하이웨이
웅웬 람
미국, 캘리포니아 94010, 벨링게임, 스위트 200,
1555 베이쇼어 하이웨이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

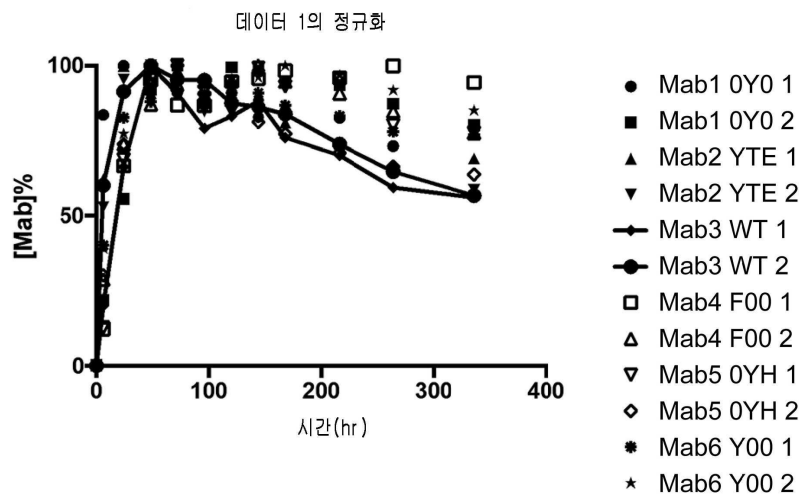
전체 청구항 수 : 총 68 항

(54) 발명의 명칭 수의학 용도를 위한 장시간-작용성 항-IL31 항체

(57) 요약

개과 IL31 및/또는 고양이과 IL31에 결합하는 장시간-작용성 항-IL31 항체에 관한 다양한 실시형태가 제공된다. 이러한 항체는 개과, 고양이과 및 말과 등의 반려 동물에서 IL31-유발 상태를 치료하는 방법에 사용될 수 있다.

대표도 - 도22



(52) CPC특허분류

G01N 33/6869 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2317/94 (2013.01)
G01N 2333/54 (2013.01)

(72) 발명자

추 칭이

미국, 캘리포니아 94010, 벌링게임, 스위트 200,
1555 베이쇼어 하이웨이

친 리차드

미국, 캘리포니아 94010, 벌링게임, 스위트 200,
1555 베이쇼어 하이웨이

잔 항준

미국, 캘리포니아 94010, 벌링게임, 스위트 200,
1555 베이쇼어 하이웨이

명세서

청구범위

청구항 1

개과(canine) IL31에 결합하는 단리된 항체(isolated antibody)로서,

상기 항체는 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 에피토프(epitope)에 결합하고, 상기 항체는, 낮은 pH에 서와 같이, 야생형 Fc 폴리펩티드와 비교하여 증가된 친화성(affinity)으로 신생아(neonatal) Fc 수용체(FcRn)에 결합할 수 있는 반려 동물 종(companion animal species)으로부터의 변이체(variant) IgG Fc 폴리펩티드를 포함하는, 단리된 항체.

청구항 2

개과 IL31에 결합하는 단리된 항체로서,

상기 항체는 PSDX₁X₂KI(서열번호 45)의 아미노산 서열을 포함하는 에피토프에 결합하고, X는 임의의 아미노산 잔기인, 단리된 항체.

청구항 3

제2항에 있어서, X₁이 소수성 아미노산이거나, X₁이 A, V, I 및 L로부터 선택되거나, X₁이 V 및 I로부터 선택되고; X₂가 친수성 아미노산이거나, X₂가 A, R, K, Q 및 N으로부터 선택되거나, X₂가 R 및 Q로부터 선택되는, 단리된 항체.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, X₁이 V이고 X₂가 R이거나, X₁이 I이고 X₂가 Q인, 단리된 항체.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 서열번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 에피토프에 결합하는, 단리된 항체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가, 생물층 간섭법(biolayer interferometry)에 의해 측정되는 경우, 5×10^{-6} M 미만, 1×10^{-6} M 미만, 5×10^{-7} M 미만, 1×10^{-7} M 미만, 5×10^{-8} M 미만, 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만, 5×10^{-11} M 미만, 1×10^{-11} M 미만, 5×10^{-12} M 미만, 또는 1×10^{-12} M 미만의 해리 상수(Kd)로 개과 IL31에 결합하는, 단리된 항체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가, STAT-3 인산화의 감소에 의해 측정되는 경우, 반려 동물 종에서 IL31 신호전달 기능(signaling function)을 감소시키는, 단리된 항체.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 반려 동물 종이 개과, 고양이과(feline) 또는 말과(equine)인, 단리된 항체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 면역블롯 분석(immunoblot analysis) 및/또는 생물층 간섭법에 의해 측정되는 경우, 고양이과 IL31 또는 말과 IL31에 결합하는, 단리된 항체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 개과 IL31에 대한 결합에서 모노클로날(monoclonal) M14 항체와 경쟁하는, 단리된 항체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 고양이과 IL31에 대한 결합에서 모노클로날 M14 항체와 경쟁하는, 단리된 항체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 면역블롯 분석 및/또는 생물층 간섭법에 의해 측정되는 경우, 인간 IL31에 결합하지 않는, 단리된 항체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 모노클로날 항체인, 단리된 항체.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 개화된(caninized), 고양이화된(felinized), 말화된(equinized) 또는 키메라 항체(chimeric antibody)인, 단리된 항체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 무린 가변 중쇄 프레임워크 영역(murine variable framework region) 또는 무린 가변 경쇄 프레임워크 영역을 포함하는 키메라 항체인, 단리된 항체.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 중쇄 및 경쇄를 포함하고,

- a) 상기 중쇄는 서열번호 1의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성(sequence identity)을 갖는 CDR-H1 서열; 서열번호 2, 62, 89 또는 87의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 CDR-H2 서열; 및 서열번호 3의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 CDR-H3 서열을 포함하고,
- b) 상기 경쇄는 서열번호 8 또는 서열번호 63의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 CDR-L1; 서열번호 9의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 CDR-L2 서열; 및 서열번호 10의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 CDR-L3 서열을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가

- a) (i) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1; (ii) 서열번호 2 또는 서열번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 (iii) 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄, 또는
 - b) (i) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1; (ii) 서열번호 62 또는 서열번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 (iii) 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄
- 를 포함하는, 단리된 항체.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가

- a) (i) 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1; (ii) 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2;

및 (iii) 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄, 또는

b) (i) 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1; (ii) 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 (iii) 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄

를 포함하는, 단리된 항체.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, (a) 서열번호 4, 70 또는 79의 가변 영역 중쇄 프레임워크 1(HC-FR1) 서열; (b) 서열번호 5, 71 또는 80의 HC-FR2 서열; (c) 서열번호 6, 72, 73 또는 81의 HC-FR3 서열; (d) 서열번호 7, 74, 124 또는 82의 HC-FR4 서열; (e) 서열번호 11, 75 또는 83의 가변 영역 경쇄 프레임워크 1(LC-FR1) 서열; (f) 서열번호 12, 76 또는 84의 LC-FR2 서열; (g) 서열번호 13, 77 또는 85의 LC-FR3 서열; 또는 (h) 서열번호 14, 78 또는 86의 LC-FR4 서열을 추가로 포함하는, 단리된 항체.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가

a) (i) 서열번호 24의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; (ii) 서열번호 25의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 경쇄 서열 및 (ii)에서와 같은 가변 중쇄 서열; 또는

b) (i) 서열번호 16의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; (ii) 서열번호 15 또는 서열번호 123의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 중쇄 서열 및 (ii)에서와 같은 가변 중쇄 서열; 또는

c) (i) 서열번호 32의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; (ii) 서열번호 33의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 경쇄 서열 및 (ii)에서와 같은 가변 중쇄 서열

을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 서열번호 24; 서열번호 16; 또는 서열번호 32의 가변 경쇄 서열을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 서열번호 25; 서열번호 15; 서열번호 123; 또는 서열번호 33의 가변 중쇄 서열을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 서열번호 24의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 25의 가변 중쇄 서열; 서열번호 16의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 15 또는 서열번호 123의 가변 중쇄 서열; 또는 서열번호 32의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 33의 가변 중쇄 서열을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 반려 동물로부터 유래하는 불변 중쇄 영역 또는 불변 경쇄 영역을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변이체 IgG Fc 폴리펩티드가, 생물층 간섭법, 표면 플라즈몬

공명, 또는 임의의 단백질-단백질 상호작용 도구에 의해 약 5.0 내지 약 6.5 범위의 pH, 예컨대, 약 5.0의 pH, 약 5.2의 pH, 약 5.5의 pH, 약 6.0의 pH, 약 6.2의 pH, 또는 약 6.5의 pH에서 측정되는 경우, 야생형 IgG Fc 폴리펩티드보다 높은 친화성으로 FcRn에 결합하는, 단리된 항체.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변이체 IgG Fc 폴리펩티드가, 생물층 간섭법, 표면 플라즈몬 공명, 또는 임의의 단백질-단백질 상호작용 도구에 의해 약 5.0 내지 약 6.5 범위의 pH, 예컨대, 약 5.0의 pH, 약 5.2의 pH, 약 5.5의 pH, 약 6.0의 pH, 약 6.2의 pH, 또는 약 6.5의 pH에서 측정되는 경우, 5×10^{-6} M 미만, 1×10^{-6} M 미만, 5×10^{-7} M, 1×10^{-7} M 미만, 5×10^{-8} M 미만, 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만, 5×10^{-11} M 미만, 1×10^{-11} M 미만, 5×10^{-12} M 미만, 또는 1×10^{-12} M 미만의 해리 상수(Kd)로 FcRn에 결합하는, 단리된 항체.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변이체 IgG Fc 폴리펩티드가 야생형 Fc 폴리펩티드와 비교하여 증가된 친화성으로 FcRn에 결합하고, 상기 항체 단백질이 야생형 Fc 폴리펩티드를 포함하는 항체와 비교하여 증가된 혈청 반감기를 갖는, 단리된 항체.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변이체 IgG Fc 폴리펩티드가 서열번호 94, 서열번호 95, 서열번호 96, 서열번호 97, 서열번호 98, 서열번호 99, 서열번호 100, 서열번호 101, 서열번호 102, 서열번호 103, 서열번호 104, 서열번호 105, 서열번호 106, 또는 서열번호 107의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변이체 IgG Fc 폴리펩티드가

- a) 서열번호 90의 위치 23에 상응하는 위치에 티로신 또는 페닐알라닌;
 - b) 서열번호 90의 위치 82에 상응하는 위치에 티로신;
 - c) 서열번호 90의 위치 82에 상응하는 위치에 티로신 및 위치 207에 상응하는 위치에 히스티딘,
 - d) 서열번호 90의 위치 82에 상응하는 위치에 티로신 및 위치 207에 상응하는 위치에 티로신;
 - e) 서열번호 90의 위치 207에 상응하는 위치에 티로신;
 - f) 서열번호 90의 위치 82에 상응하는 위치에 티로신 및 위치 207에 상응하는 위치에 히스티딘,
 - g) 서열번호 90의 위치 82에 상응하는 위치에 티로신 및 위치 207에 상응하는 위치에 티로신; 또는
 - h) 서열번호 90의 위치 207에 상응하는 위치에 티로신
- 을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변이체 IgG Fc 폴리펩티드가

- a) 서열번호 90의 위치 23에 티로신 또는 페닐알라닌;
- b) 서열번호 90의 위치 82에 티로신;
- c) 서열번호 90의 위치 82에 티로신 및 위치 207에 히스티딘;
- d) 서열번호 90의 위치 82에 티로신 및 위치 207에 티로신;
- e) 서열번호 90의 위치 207에 티로신;
- f) 서열번호 90의 위치 82에 티로신 및 위치 207에 히스티딘;

- g) 서열번호 90의 위치 82에 티로신 및 위치 207에 티로신; 또는
h) 서열번호 90의 위치 207에 티로신
을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가

- a) 서열번호 108, 서열번호 109, 또는 서열번호 110의 중쇄 아미노산 서열;
b) 서열번호 111, 서열번호 112, 서열번호 113, 서열번호 125, 서열번호 126, 또는 서열번호 127의 중쇄 아미노산 서열;
c) 서열번호 114, 서열번호 115, 또는 서열번호 116의 중쇄 아미노산 서열;
d) 서열번호 117, 서열번호 118, 또는 서열번호 119의 중쇄 아미노산 서열; 또는
e) 서열번호 120, 서열번호 121 또는 서열번호 122의 중쇄 아미노산 서열
을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가

- a) (i) 서열번호 26의 경쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호 108, 서열번호 109, 또는 서열번호 110의 중쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열;
b) (i) 서열번호 21의 경쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호 111, 서열번호 112, 서열번호 113, 서열번호 125, 서열번호 126, 또는 서열번호 127의 중쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열 및 (i)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열;
c) (i) 서열번호 37의 경쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호 114, 서열번호 115 또는 서열번호 116의 중쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열;
d) (i) 서열번호 38의 경쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호 117, 서열번호 118, 또는 서열번호 119의 중쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열;
e) (i) 서열번호 39의 경쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호 120, 서열번호 121, 또는 서열번호 122의 중쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열
을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 서열번호 21의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 서열번호 111, 서열번호 112, 서열번호 113, 서열번호 125, 서열번호 126, 또는 서열번호 127의 중쇄 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 Fv, scFv, Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fab'-SH로부터 선택된 항체 단편인, 단리된 항체.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 이중특이적(bi-specific)이고, 상기 항체가 IL31, 및 IL4R, IL17, TNF α , CD20, CD19, CD25, IL4, IL13, IL23, IgE, CD11 α , IL6R, α 4-인테그린, IL12, IL1 β ,

IL5, IL5R, IL22, IL22R, IL33, IL33R, TSLP, TSLPR, 또는 BlyS로부터 선택된 하나 이상의 항원에 결합하는, 단리된 항체.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 항체를 코딩하는(encoding) 단리된 핵산.

청구항 38

제37항의 핵산을 포함하는 숙주 세포(host cell).

청구항 39

제38항의 숙주 세포를 배양하는 단계 및 항체를 단리하는 단계를 포함하는, 항체를 생산하는 방법.

청구항 40

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 항체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 41

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 항체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 약제학적으로 허용되는 담체가 L-히스티딘, 염화나트륨 및 폴리소르베이트 80을 포함하고, 상기 약제학적 조성물이 5.0 내지 6.2의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 5.0 내지 6.0, 또는 5.3 내지 5.7, 또는 5.5의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 43

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 5mM 내지 100mM, 10mM 내지 50mM, 20mM 내지 30mM, 10 내지 30mM, 또는 20mM의 L-히스티딘 농도를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 80 내지 200mM, 100 내지 175mM, 120 내지 150mM, 또는 140mM의 염화나트륨 농도를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 45

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 0.005mg/mL 내지 0.5mg/mL, 0.01mg/mL 내지 0.1mg/mL, 또는 0.05mg/mL의 폴리소르베이트 80 농도를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 46

제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 담체가 적어도 하나의 당(sugar)을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 0.5% 내지 20%, 1% 내지 10%, 1% 내지 5%, 또는 1% 내지 3%의 당 농도를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 48

제41항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 담체가 수크로오스, 트레할로스, D-만니톨, 말토오스 및/또는 소르비톨을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 49

제41항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제학적 조성물이 항균제(anti-bacterial agent)를 포함하는, 억제학적 조성물.

청구항 50

제41항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제학적 조성물이 m-크레졸 또는 메틸파라벤을 포함하는, 억제학적 조성물.

청구항 51

제41항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제학적 조성물이 0.2% m-크레졸 및/또는 0.9% 메틸파라벤을 포함하는, 억제학적 조성물.

청구항 52

IL31-유발 상태(IL31-induced condition)를 갖는 반려 동물 종을 치료하는 방법으로서,

상기 방법이 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 제40항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 억제학적 조성물을 상기 반려 동물 종에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 53

IL-31-유발 상태를 갖는 반려 동물 종을 치료하는 방법으로서,

상기 방법이 치료 유효량의 항-IL31 항체를 반려 동물 종에게 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 8주마다, 9주마다, 10주마다, 12주마다, 14주마다, 16주마다, 18주마다, 20주마다, 22주마다 또는 24주마다 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 항-IL31 항체가 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 제40항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 억제학적 조성물을 포함하는, 방법.

청구항 55

제52항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반려 동물 종이 개과, 고양이과 또는 말과인, 방법.

청구항 56

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL31-유발 상태가 소양증(pruritic) 또는 알레르기(allergic) 상태인, 방법.

청구항 57

제52항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL31-유발 상태가 아토피성 피부염(atopic dermatitis), 소양증(pruritus), 천식(asthma), 건선(psoriasis), 강피증(scleroderma) 및 습진(eczema)으로부터 선택되는, 방법.

청구항 58

제52항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 억제학적 조성물이 비경구 투여되는, 방법.

청구항 59

제52항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 억제학적 조성물이 근육내 경로, 복강내 경로, 뇌척수내 경로, 피하 경로, 동맥내 경로, 활막내 경로, 척수강내 경로, 또는 흡입 경로에 의해 투여되는, 방법.

청구항 60

제52항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 용량당 0.01mg/kg 체중 내지 100mg/kg 체중의 양으로 투여되는, 방법.

청구항 61

제52항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이, 항체 또는 약제학적 조성물과 조합하여, Jak 억제제, PI3K 억제제, AKT 억제제, 또는 MAPK 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 62

제52항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이, 항체 또는 약제학적 조성물과 조합하여, 항-IL4R 항체, 항-IL17 항체, 항-TNF α 항체, 항-CD20 항체, 항-CD19 항체, 항-CD25 항체, 항-IL4 항체, 항-IL13 항체, 항-IL23 항체, 항-IgE 항체, 항-CD11 α 항체, 항-IL6R 항체, 항- α 4-인테그린 항체, 항-IL12 항체, 항-IL1 β 항체, 항-IL5 항체, 항-IL5R 항체, 항-IL22 항체, 항-IL22R 항체, 항-IL33 항체, 항-IL33R 항체, 항-TSLP 항체, 항-TSLPR 항체 및 항-BlyS 항체로부터 선택된 하나 이상의 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 63

세포 내의 IL31 신호전달 기능을 감소시키는 방법으로서,

상기 방법이 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 제40항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 세포의 IL31에 대한 항체의 결합을 허용하는 조건하에서 세포에 노출시키고, 이에 의해 IL31 수용체에 대한 결합을 감소시키고/시키거나 세포에 의한 IL31 신호전달 기능을 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 세포가 생체외에서 항체 또는 약제학적 조성물에 노출되는, 방법.

청구항 65

제63항에 있어서, 상기 세포가 생체내에서 항체 또는 약제학적 조성물에 노출되는, 방법.

청구항 66

제61항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포가 개과 세포, 고양이과 세포 또는 말과 세포인, 방법.

청구항 67

반려 동물 종으로부터 샘플 중의 IL31을 검출하기 위한 방법으로서,

샘플을, IL31에 대한 항체의 결합을 허용하는 조건하에서, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 제40항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계, 및 샘플 중의 항체와 IL31의 사이에서 복합체(complex)가 형성되는지를 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 샘플이 개과, 고양이과 또는 말과로부터 수득된 생물학적 샘플인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호참조

[0002] 본 출원은, 2020년 4월 22일에 출원된 미국 가출원 제63/014,033호 및 2020년 4월 23일에 출원된 미국 가출원 제63/014,549호의 이익을 주장하고, 이들 각각은, 임의의 목적을 위해 참조에 의해 그 전체가 본 명세서에 편입된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은, 전자 형식의 배열 목록과 함께 제출된다. 배열 목록은 2021년 4월 21일에 작성된 2021-04-21_01157-0034-00PCT_ST25.txt라는 제목의 파일로서 제공되고, 크기는 225Kb이다. 서열 목록의 전자 형식의 정보는 참조

에 의해 그 전체가 본 명세서에 편입된다.

[0005] 분야

[0006] 본 발명은, 예를 들면, 개과(canine) IL31 및/또는 고양이과(feline) IL31에 결합하는 단리된 장시간-작용성 항-IL31 항체 및 이를 사용하는 방법, 예를 들면, 동물, 예를 들면, 개과, 고양이과 및 말과(equine) 등의 반려 동물(companion animal)에서 IL31-유발 상태(IL31-induced condition)를 치료하거나 IL31 신호전달 기능(signaling function)을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 인터류킨 31(IL31)은 주로 Th2 세포에 의해 생성되는 사이토카인이며, 소양증(pruritic) 및 기타 형태의 알레르기성 질환(아토피성 피부염(atopic dermatitis) 등) 등의 피부 질환의 촉진에 관여하는 것으로 생각된다. IL31은, 이의 수용체에 결합하고 JAK1의 활성화 등의 하류 활동을 활성화함으로써 기능하며, 피부염(dermatitis) 및 기타 장애와 관련된 임상 문제를 유발할 것으로 생각된다.

[0008] 고양이(cat), 개(dog), 말(horse) 등의 반려 동물은 아토피성 피부염을 포함한 인간의 피부 질환과 유사한 다수의 피부 질환으로 고통받는다. 그러나, IL31 서열은 인간, 고양이, 개, 말 사이에서 상이하다. 따라서, IL31 신호전달을 감소시키기 위해 및 IL31-유발 상태를 치료하기 위해 반려 동물 IL31에 특이적으로 결합하는데 사용될 수 있고, 투여 및/또는 감소 용량의 투여 사이의 장기간 간격을 가능하게 할 수 있는, 혈청 반감기가 증가된 방법 및 화합물에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0009] 일부 실시형태에서, 개과 IL31에 결합하는 장시간-작용성 단리된 항체(isolated antibody)가 제공된다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 증가된 혈청 반감기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 돌연변이된 Fc 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 항-IL31 항체는 야생형 Fc 폴리펩티드를 포함하는 항체와 비교하여 증가된 혈청 반감기를 갖는다.

[0010] 일부 실시형태에서, 개과 IL31에 결합하는 단리된 항체가 제공되고, 여기서 이 항체는 야생형 Fc 폴리펩티드에 비교하여 증가된 친화성(affinity)으로 신생아(neonatal) Fc 수용체(FcRn)에 결합할 수 있는 반려 동물 종(companion animal species)으로부터의 변이체(variant) IgG Fc 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 22의 아미노산 34 내지 50을 포함하는 에피토프(epitope)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 PSDX₁X₂KI(서열번호 45)의 아미노산 서열을 포함하는 에피토프에 결합하고, 여기서 X는 임의의 아미노산 잔기이다. 일부 실시형태에서, X₁은 소수성 아미노산이다. 일부 실시형태에서, X₁은 A, V, I, 및 L로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X₁은 V 및 I로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X₂는 친수성 아미노산이다. 일부 실시형태에서, X₂는 A, R, K, Q, 및 N으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X₂는 R 및 Q로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X₁은 V이고, X₂는 R이다. 일부 실시형태에서, X₁은 I이고, X₂는 Q이다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 에피토프에 결합한다.

[0011] 일부 실시형태에서, 항체는, 생물층 간섭법(biolayer interferometry)에 의해 측정되는 경우, 5×10^{-6} M 미만, 1×10^{-6} M 미만, 5×10^{-7} M 미만, 1×10^{-7} M 미만, 5×10^{-8} M 미만, 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만, 5×10^{-11} M 미만, 1×10^{-11} M 미만, 5×10^{-12} M 미만, 또는 1×10^{-12} M 미만의 해리 상수(Kd)로 개과 IL31에 결합한다.

[0012] 일부 실시형태에서, 항체는, STAT-3 인산화의 감소에 의해 측정되는 경우, 반려 동물 종에서 IL31 신호전달 기능을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 반려 동물 종은 개과, 고양이과, 또는 말과이다.

- [0013] 일부 실시형태에서, 항체는, 면역블롯 분석(immunoblot analysis) 및/또는 생물층 간섭법에 의해 측정되는 바와 같이, 고양이과 IL31 또는 말과 IL31에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는, 개과 IL31에 대한 결합에서 모노클로날(monoclonal) M14 항체와 경쟁한다. 일부 실시형태에서, 항체는 고양이과 IL31에 대한 결합에서 모노클로날 M14 항체와 경쟁한다. 일부 실시형태에서, 항체는, 면역블롯 분석 및/또는 생물층 간섭법에 의해 측정되는 바와 같이, 인간 IL31에 결합하지 않는다.
- [0014] 일부 실시형태에서, 항체는 모노클로날 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 개화된(caninized), 고양이화된(felinized), 말화된(equinized) 또는 키메라 항체(chimeric antibody)이다. 일부 실시형태에서, 항체는 마우스 가변 중쇄 프레임워크 영역 또는 마우스 가변 경쇄 프레임워크 영역을 포함하는 키메라 항체이다.
- [0015] 일부 실시형태에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서
- [0016] a. 상기 중쇄는 서열번호 1의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성(sequence identity)을 갖는 CDR-H1 서열; 서열번호 2, 62, 89 또는 87의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 CDR-H2 서열; 및 서열번호 3의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 CDR-H3 서열을 포함하고,
- [0017] b. 상기 경쇄는 서열번호 8 또는 서열번호 63의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 CDR-L1; 서열번호 9의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 CDR-L2 서열; 및 서열번호 10의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 CDR-L3 서열을 포함한다.
- [0018] 일부 실시형태에서, 항체는 (a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열번호 2 또는 89의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (c) 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0019] 일부 실시형태에서, 항체는 (a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열번호 62 또는 87의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (c) 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0020] 일부 실시형태에서, 항체는 (a) 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (b) 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (c) 서열번호 10의 아미노산 서열 포함 CDR-L3을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0021] 일부 실시형태에서, 항체는 (a) 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (b) 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (c) 서열번호 10의 아미노산 서열 포함 CDR-L3을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0022] 일부 실시형태에서, 항체는 (a) 서열번호 4, 70 또는 79의 가변 영역 중쇄 프레임워크 1(HC-FR1) 서열, (b) 서열번호의 5, 71 또는 80의 HC-FR2 서열, (c) 서열번호 6, 72, 73 또는 81의 HC-FR3 서열, (d) 서열번호 7, 74, 124 또는 82의 HC-FR4 서열, (e) 서열번호 11, 75 또는 83개의 가변 영역 경쇄 프레임워크 1(LC-FR1) 서열, (f) 서열번호 12, 76 또는 84의 LC-FR2 서열, (g) 서열번호 13, 77 또는 85의 LC -FR3 서열, 또는 (h) 서열번호 14, 78 또는 86의 LC-FR4 서열 중 하나 이상을 포함한다.
- [0023] 일부 실시형태에서, 항체는
- [0024] a. (i) 서열번호 24의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; (ii) 서열번호 25의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 경쇄 서열 및 (ii)에서와 같은 가변 중쇄 서열; 또는
- [0025] b. (i) 서열번호 16의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; (ii) 서열번호 15 또는 서열번호 123의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 경쇄 서열 및 (ii)에서와 같은 가변 중쇄 서열; 또는
- [0026] c. (i) 서열번호 32의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; (ii) 서열번호 33의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 경쇄 서열 및 (ii)에서와

같은 가변 중쇄 서열을 포함한다.

- [0027] 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 24; 서열번호 16; 또는 서열번호 32의 가변 경쇄 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 25; 서열번호 15; 서열번호 123; 또는 서열번호 33의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 24의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 25의 가변 중쇄 서열; 또는 서열번호 16의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 15 또는 서열번호 123의 가변 중쇄 서열; 또는 서열번호 32의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 33의 가변 중쇄 서열을 포함한다.
- [0028] 일부 실시형태에서, 항체는, 반려 동물로부터 유래하는 불변 중쇄 영역 또는 불변 경쇄 영역을 포함하는 키메라 항체이다.
- [0029] 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는, 생물층 간섭법, 표면 플라즈몬 공명, 또는 임의의 단백질-단백질 상호작용 도구에 의해 약 5.0 내지 약 6.5 범위의 pH, 예컨대, 약 5.0의 pH, 약 5.2의 pH, 약 5.5의 pH, 약 6.0의 pH, 약 6.2의 pH, 또는 약 6.5의 pH에서 측정되는 경우, 야생형 IgG Fc 폴리펩티드보다 높은 친화성으로 FcRn에 결합한다.
- [0030] 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는, 생물층 간섭법, 표면 플라즈몬 공명 또는 임의의 단백질-단백질 상호작용 도구에 의해 약 5.0 내지 약 6.5 범위의 pH, 예컨대, 약 5.0의 pH, 약 5.2의 pH, 약 5.5의 pH, 약 6.0의 pH, 약 6.2의 pH, 또는 약 6.5의 pH에서 측정되는 경우, 5×10^{-6} M 미만, 1×10^{-6} M 미만, 5×10^{-7} M, 1×10^{-7} M 미만, 5×10^{-8} M 미만, 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만, 5×10^{-11} M 미만, 1×10^{-11} M 미만, 5×10^{-12} M 미만, 또는 1×10^{-12} M 미만의 해리 상수(Kd)로 FcRn에 결합한다.
- [0031] 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는, 예를 들면, 낮은 pH에서 야생형 Fc 폴리펩티드와 비교하여 증가된 친화성으로 FcRn에 결합하고, 항체는 야생형 Fc 폴리펩티드를 포함하는 항체와 비교하여 증가된 혈청 반감기를 갖는다.
- [0032] 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 94, 서열번호 95, 서열번호 96, 서열번호 97, 서열번호 98, 서열번호 99, 서열번호 100, 서열번호 101, 서열번호 102, 서열번호 103, 서열번호 104, 서열번호 105, 서열번호 106, 또는 서열번호 107의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0033] 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는
- [0034] a) 서열번호 90의 위치 23에 상응하는 위치에 티로신 또는 페닐알라닌;
- [0035] b) 서열번호 90의 위치 82에 상응하는 위치에 티로신;
- [0036] c) 서열번호 90의 위치 82에 상응하는 위치에 티로신, 위치 207에 상응하는 위치에 히스티딘,
- [0037] d) 서열번호 90의 위치 82에 상응하는 위치에 티로신 및 위치 207에 상응하는 위치에 티로신;
- [0038] e) 서열번호 90의 위치 207에 상응하는 위치에 티로신;
- [0039] f) 서열번호 90의 위치 82에 상응하는 위치에 티로신 및 위치 207에 상응하는 위치에 히스티딘,
- [0040] g) 서열번호 90의 위치 82에 상응하는 위치에 티로신 및 위치 207에 상응하는 위치에 티로신; 또는
- [0041] h) 서열번호 90의 위치 207에 상응하는 위치에 티로신
- [0042] 을 포함한다.
- [0043] 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는
- [0044] a) 서열번호 90의 위치 23에 티로신 또는 페닐알라닌;
- [0045] b) 서열번호 90의 위치 82에 티로신;
- [0046] c) 서열번호 90의 위치 82에 티로신 및 위치 207에 히스티딘;
- [0047] d) 서열번호 90의 위치 82에 티로신 및 위치 207에 티로신;
- [0048] e) 서열번호 90의 위치 207에 티로신;
- [0049] f) 서열번호 90의 위치 82에 티로신 및 위치 207에 히스티딘;

- [0050] g) 서열번호 90의 위치 82에 티로신 및 위치 207에 티로신; 또는
- [0051] h) 서열번호 90의 위치 207에 티로신
- [0052] 을 포함한다.
- [0053] 일부 실시형태에서, 항체는
- [0054] a) 서열번호 108, 서열번호 109, 또는 서열번호 110의 중쇄 아미노산 서열;
- [0055] b) 서열번호 111, 서열번호 112, 서열번호 113, 서열번호 125, 서열번호 126, 또는 서열번호 127의 중쇄 아미노산 서열;
- [0056] c) 서열번호 114, 서열번호 115, 또는 서열번호 116의 중쇄 아미노산 서열;
- [0057] d) 서열번호 117, 서열번호 118, 또는 서열번호 119의 중쇄 아미노산 서열; 또는
- [0058] e) 서열번호 120, 서열번호 121 또는 서열번호 122의 중쇄 아미노산 서열
- [0059] 을 포함한다.
- [0060] 일부 실시형태에서, 항체는
- [0061] a. (i) 서열번호 26의 경쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호 108, 서열번호 109, 또는 서열번호 110의 중쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열;
- [0062] b. (i) 서열번호 21의 경쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호 111, 서열번호 112, 서열번호 113, 서열번호 125, 서열번호 126, 또는 서열번호 127의 중쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열 및 (i)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열;
- [0063] c. (i) 서열번호 37의 경쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호 114, 서열번호 115 또는 서열번호 116의 중쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열;
- [0064] d. (i) 서열번호 38의 경쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호 117, 서열번호 118, 또는 서열번호 119의 중쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열; 또는
- [0065] e. (i) 서열번호 39의 경쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호 120, 서열번호 121, 또는 서열번호 122의 중쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열
- [0066] 을 포함한다.
- [0067] 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 21의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 111, 서열번호 112, 서열번호 113, 서열번호 125, 서열번호 126, 또는 서열번호 127의 중쇄 아미노산 서열을 포함한다.
- [0068] 일부 실시형태에서, 항체는 Fv, scFv, Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fab'-SH로부터 선택된 항체 단편이다.
- [0069] 일부 실시형태에서, 항체는 이중특이적(bi-specific)이고, 항체는 IL31, 및 IL4R, IL17, TNF α , CD20, CD19, CD25, IL4, IL13, IL23, IgE, CD11 α , IL6R, α 4-인테그린, IL12, IL1 β , IL5, IL5R, IL22, IL22R, IL33, IL33R, TSLP, TSLPR 또는 BlyS로부터 선택된 하나 이상의 항원에 결합한다.
- [0070] 일부 실시형태에서, 상기 본 명세서에 기재된 항-IL31 항체를 코딩하는(encoding) 단리된 핵산이 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 본 명세서에 기재된 항-IL31 항체를 코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포(host cell)가 제공된다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체를 생산하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 항-IL31 항체를 코딩하는 핵산을 포함하는 이러한 숙주 세포를 배양하고, 항체를 단리하는 것을 포함한다.
- [0071] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-IL31 항체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-IL31 항체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서 약제학적으로 허용되는 담체는 L-히스티딘, 염화나트륨, 및 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0072] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 5.0 내지 6.2의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 5.0 내지 6.0, 또는 5.3 내지 5.7, 또는 5.5의 pH를 갖는다.

- [0073] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 5mM 내지 100mM, 10mM 내지 50mM, 20mM 내지 30mM, 10 내지 30mM, 또는 20mM의 L-히스티딘 농도를 갖는다.
- [0074] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 80 내지 200mM, 100 내지 175mM, 120 내지 150mM, 또는 140mM의 염화나트륨 농도를 갖는다.
- [0075] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 0.005mg/mL 내지 0.5mg/mL, 0.01mg/mL 내지 0.1mg/mL, 또는 0.05mg/mL의 폴리소르베이트 80 농도를 갖는다.
- [0076] 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 적어도 하나의 당(sugar)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 0.5% 내지 20%, 1% 내지 10%, 1% 내지 5%, 또는 1% 내지 3%의 적어도 하나의 당의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 수크로스, 트레할로스, D-만니톨, 말토오스 및/또는 소르비톨을 포함한다.
- [0077] 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 항균제(anti-bacterial agent)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 m-크레졸 또는 메틸파라벤을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 0.2% m-크레졸 및/또는 0.9% 메틸파라벤을 포함한다.
- [0078] 항체 및 약제학적 조성물의 용도
- [0079] 일부 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 항-IL31 항체 또는 본 명세서에 기재된 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 반려 동물 종에게 투여하는 단계를 포함하는, IL31-유발 상태를 갖는 반려 동물 종을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0080] 일부 실시형태에서, 반려 동물 종에게 장시간-작용성 항-IL31 항체를 투여하는 단계를 포함하는, IL31-유발 상태를 갖는 반려 동물 종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 치료 유효량의 항-IL31 항체는 반려 동물 종에게 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 8주마다, 9주마다, 10주마다, 12주마다, 14주마다, 16주마다, 18주마다, 20주마다, 22주마다 또는 24주마다 투여된다.
- [0081] 일부 실시형태에서, 반려 동물 종은 개과, 고양이과, 또는 말과이다. 일부 실시형태에서, IL31-유발 상태는 소양증(pruritic) 또는 알레르기(allergic) 상태이다. 일부 실시형태에서, IL31-유발 상태는 아토피성 피부염(atopic dermatitis), 소양증(pruritus), 천식(asthma), 건선(psoriasis), 강피증(scleroderma) 및 습진(eczema)으로부터 선택된다.
- [0082] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체 또는 약제학적 조성물은 비경구 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체 또는 약제학적 조성물은 근육내 경로, 복강내 경로, 뇌척수내 경로, 피하 경로, 동맥내 경로, 활막내 경로, 척수강내 경로, 또는 흡입 경로에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체 또는 약제학적 조성물은 용량당 0.01mg/kg 내지 100mg/kg 체중의 양으로 투여된다.
- [0083] 일부 실시형태에서, 이 방법은, 항-IL31 항체 또는 약제학적 조성물과 조합하여, Jak 억제제, PI3K 억제제, AKT 억제제, 또는 MAPK 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이 방법은, 항-IL31 항체 또는 약제학적 조성물과 조합하여, 항-IL4R 항체, 항-IL17 항체, 항-TNF α 항체, 항-CD20 항체, 항-CD19 항체, 항-CD25 항체, 항-IL4 항체, 항-IL13 항체, 항-IL23 항체, 항-IgE 항체, 항-CD11 α 항체, 항-IL6R 항체, 항- α 4-인테그린 항체, 항-IL12 항체, 항-IL1 β 항체, 항-IL5 항체, 항-IL5R 항체, 항-IL22 항체, 항-IL22R 항체, 항-IL33 항체, 항-IL33R 항체, 항-TSLP 항체, 항-TSLPR 항체 및 항-BlyS 항체로부터 선택된 하나 이상의 항체를 투여하는 것을 포함한다.
- [0084] 일부 실시형태에서, 세포내에서 IL31 신호전달 기능을 감소시키는 방법이 제공되고, 이는 세포의 IL31에 대한 항-IL31 항체의 결합을 허용하는 조건하에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 세포에 노출시키고, 이에 의해 IL31 수용체에 대한 결합을 감소시키고/시키거나, 세포에 의한 IL31 신호전달 기능을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 세포는 생체외에서 항체 또는 약제학적 조성물에 노출된다. 일부 실시형태에서, 세포는 생체내에서 항체 또는 약제학적 조성물에 노출된다. 일부 실시형태에서, 세포는 개과 세포, 고양이과 세포, 또는 말과 세포이다.
- [0085] 일부 실시형태에서, 반려 동물 종으로부터의 샘플에서 IL31을 검출하는 방법이 제공되고, 이 방법은 IL31에 대한 항체의 결합을 허용하는 조건하에서, 샘플을 항-IL31 항체 또는 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물과 접촉시키고, 샘플 중의 항체와 IL31의 사이에 복합체(complex)가 형성되는지를 검출하는 것을 포함한다. 일부 실시

형태에서, 샘플은 개과, 고양이과, 또는 말과로부터 수득된 생물학적 샘플이다.

도면의 간단한 설명

[0086]

도 1A는 M14, M18, M19 및 M87 마우스 모노클로날 항체 클론의 가변 경쇄 서열의 정렬이다. 도 1B는 M14, M18, M19 및 M87 마우스 모노클로날 항체 클론의 중쇄 가변 서열의 정렬이다.

도 2A 및 도 2B는 다양한 농도의 키메라 M14 항체에 의한 개과 IL31 결합 분석의 그래프이다.

도 3A 및 도 3B는 다양한 농도의 개화된 M14 항체에 의한 개과 IL31 결합 분석의 그래프이다.

도 4는 다양한 농도의 개화된 M14 항체에서 억제된 개과 IL31 신호전달을 나타내는 면역블롯이다.

도 5A 및 5B는 각각 M14 항체 및 항-GST 항체로 프로빙된 GST-개과-IL31 결실의 면역블롯이다.

도 6A 및 6B는 각각 M14 항체 및 항-GST 항체로 프로빙된 GST-개과-IL31 결실의 면역블롯이다.

도 7A 및 7B는 각각 M14 항체 및 항-FC 항체로 프로빙된 인간 Fc에 융합된 고양이과 및 말과 IL31 단백질의 면역블롯이다.

도 8은 항-개과 IL31 항체(상부 패널) 및 항-GST 항체(하부 패널)를 이용한 성숙 개과 IL31 에피토프의 정밀 에피토프 맵핑 및 알려진 스캐닝의 면역블롯 분석을 나타낸다.

도 9는 항-개과 IL31 항체(상부 패널) 및 항-GST 항체(하부 패널)를 이용한 성숙 개과 IL31 에피토프의 정밀 에피토프 맵핑 및 알려진 스캐닝의 면역블롯 분석을 나타낸다.

도 10은 항-개과 IL31 항체(상부 패널) 및 항-GST 항체(하부 패널)를 이용한 성숙 개과 IL31 에피토프의 정밀 에피토프 맵핑 및 알려진 스캐닝의 면역블롯 분석을 나타낸다.

도 11은 항-개과 IL31 항체(상부 패널) 및 항-GST 항체(하부 패널)를 이용한 성숙 개과 IL31 에피토프의 정밀 에피토프 맵핑 및 알려진 스캐닝의 면역블롯 분석을 나타낸다.

도 12는 항-개과 IL31 항체(상부 패널) 및 항-GST 항체(하부 패널)를 이용한 성숙 개과 IL31 에피토프의 정밀 에피토프 맵핑 및 알려진 스캐닝의 면역블롯 분석을 나타낸다.

도 13은 바다코끼리 IL31에 대한 항-개과 IL31 항체 M14의 면역블롯 교차 반응성이다.

도 14는 야생형 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드에 결합하는 다양한 농도의 개과 FcRn(12.5, 25, 50, 100 및 200nM)의 비아코어(Biacore) 센서그램을 나타낸다.

도 15는 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 L(23)Y에 결합하는 다양한 농도의 개과 FcRn(12.5, 25, 50, 100 및 200nM)의 비아코어 센서그램을 나타낸다.

도 16은 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 L(23)F에 결합하는 다양한 농도의 개과 FcRn(12.5, 25, 50, 100 및 200nM)의 비아코어 센서그램을 나타낸다.

도 17은 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 L(23)M에 결합하는 다양한 농도의 개과 FcRn(12.5, 25, 50, 100 및 200nM)의 비아코어 센서그램을 나타낸다.

도 18은 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 YTE에 결합하는 다양한 농도의 개과 FcRn(12.5, 25, 50, 100 및 200nM)의 비아코어 센서그램을 나타낸다.

도 19는 Phe 돌연변이의 부재하에 키메라 변이체 개과 IgG-A Fc(C) 및 Phe 돌연변이의 부재하에 IgG-D Fc(D)의 결합과 비교하여, 개과 FcRn에 결합하는 키메라 변이체 개과 IgG-A Fc F00 항체(A) 및 IgG-D Fc F00 항체(B)의 옥테트레드(OctetRed) 센서그램이다.

도 20은 2mg/kg으로 랫트에게 피하 투여 후, 키메라 변이체 개과 IgG-A F00 항체("IgG-A F00"; n = 2) 및 Phe 돌연변이의 부재하에 키메라 변이체 개과 IgG-A("IgG-A"; n = 2)의 혈청 약물동태 프로파일을 나타낸다.

도 21은 야생형 개과 IgG-B와의 키메라 항체의 결합과 비교하여, 개과 FcRn에 결합하는 변이체 개과 IgG-B Fcs(0Y0, 0YH, 0YY, 또는 00Y)를 갖는 키메라 항체의 옥테트레드(OctetRed) 센서그램이다.

도 22는 실시예 18에 기재된 개에서 생체내 약물동태 연구로부터 수득된 경시적으로 정규화된 항체의 백분율을

나타내는 차트이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

특정 서열의 설명

표 1은 본 명세서에서 참조되는 특정 서열의 목록을 제공한다.

표 1

특정 서열의 설명

서열번호	서열	설명
1	GDSITSGYW	마우스 항체 클론 M14, M18, 및 M19의 가변 중쇄 CDR-H1 아미노산 서열
2	YISYSGITDYNPSLKS	마우스 항체 클론 M14 및 M19의 가변 중쇄 CDR-H2 아미노산 서열
62	YISYSGITYNPSLKS	마우스 항체 클론 M18의 가변 중쇄 CDR-H2 아미노산 서열
89	YISYSGITDY	마우스 항체 클론 M14 및 M19의 대체 가변 중쇄 CDR-H2 아미노산 서열
87	YISYSGITYY	마우스 항체 클론 M18의 대체 가변 중쇄 CDR-H2 아미노산 서열
3	ARYGNYGYAMDY	마우스 항체 클론 M14, M18, 및 M19의 가변 중쇄 CDR-H3 아미노산 서열
4	EVQLQESGPSLVKPSQTLSTCSVT	마우스 항체 클론 M14의 가변 영역 중쇄 프레임워크 HC-FR1 아미노산 서열
5	NWIRKFPGNKLEYMG	마우스 항체 클론 M14의 가변 영역 중쇄 프레임워크 HC-FR2 아미노산 서열
6	RISITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYC	마우스 항체 클론 M14의 가변 영역 중쇄 프레임워크 HC-FR3 아미노산 서열
7	WGQGTSTVSS	마우스 항체 클론 M14의 가변 영역 중쇄 프레임워크 HC-FR4 아미노산 서열
8	RASESVDTYGNSFMH	마우스 항체 클론 M14 및 M19의 가변 경쇄 CDR-L1 아미노산 서열
63	RASESVDTYGNSFIH	마우스 항체 클론 M18의 가변 경쇄 CDR-L1 아미노산 서열
9	RASNLES	마우스 항체 클론 M14, M18, 및 M19의 가변 경쇄 CDR-L2 아미노산 서열
10	QQSYEDPWT	마우스 항체 클론 M14, M18, 및 M19의 가변 경쇄 CDR-L3 아미노산 서열
11	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC	마우스 항체 클론 M14의 가변 영역 경쇄 프레임워크 LC-FR1 아미노산 서열
12	WYQQKSGQSPKLLIY	마우스 항체 클론 M14의 가변 영역 경쇄 프레임워크 LC-FR2 아미노산 서열
13	GIPARFGSGSRTDFTLTIDPVEADDVATYYC	마우스 항체 클론 M14의 가변 영역 경쇄 프레임워크 LC-FR3 아미노산 서열
14	FGGGTKLEIK	마우스 항체 클론 M14의 가변 영역 경쇄 프레임워크 LC-FR4 아미노산 서열
15	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRLITISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSLTVSS	마우스 항체 클론 M14의 개화된 가변 중쇄 아미노산 서열

123	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSG ITDYNPSLKSRLTISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDATYYCARYGNYGYAMDYWGQ GTSVTVSS	마우스 항체 클론 M14의 대체 개화 된 가변 중쇄 아미노산 서열
16	DIVMTQSPASLSVSLGQRATISCRASESVDTYGNFHMWYQQKPGQSPKLLIYRA SNLESGIPARFGGSGSGTDFLTIDPVQADDVATYYCQSYEDPWTFGGGKLEI K	마우스 항체 클론 M14의 개화된 가 변 경쇄 아미노산 서열
70	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVT	개화된 M14 HC-FR1
71	NWIRKFPGNKLEYMG	개화된 M14 HC-FR2
72	RITISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDATYYC	개화된 M14 HC-FR3
73	NPSLKSRLTISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDATYYC	대체 개화된 M14 HC-FR3
74	WGQGLTVTVSS	개화된 M14 HC-FR4
124	WGQGSVTVSS	대체 개화된 M14 HC-FR4
75	DIVMTQSPASLSVSLGQRATISC	개화된 M14 LC-FR1
76	WYQQKPGQSPKLLIY	개화된 M14 LC-FR2
77	GIPARFGGSGSGTDFLTIDPVQADDVATYYC	개화된 M14 LC-FR3
78	FGGGTKLEIK	개화된 M14 LC-FR4
17	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSG ITDYNPSLKSRLTISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDATYYCARYGNYGYAMDYWGQ GTLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGLT SGVHTFPSVLQSSGLHSLSSMVTVPSSRWSETFTCNVHPASNTKVDKPVFNEC RCTDTPCPVPEPLGGPSVLIFFPKPKDILRI TRTPEVTCVVDLGRDPEVQISW FVDGKEVHTAKTQSRQQFNGTYRVVSVLP IGHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSP I ERTISKARGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPPDIDVEWQSNQ QEPERKHRMTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHETLQNHYTDL SLSHSPGK	마우스 항체 클론 M14 및 개과 IgG-A로부터의 개화된 중쇄 서열
18	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSG ITDYNPSLKSRLTISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDATYYCARYGNYGYAMDYWGQ GTLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSMVTVPSSRWSETFTCNVHPASKTKVDKPVKRE NGRVRPRPDCPKPAPEMLGGPSVLIFFPKPKDILLIARTPEVTCVVDLDPEDP EVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHQDWLGKQFTCKVNNK ALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPDIDVEW QSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHN HYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M14 및 개과 IgG-B로부터의 개화된 중쇄 서열
19	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSG ITDYNPSLKSRLTISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDATYYCARYGNYGYAMDYWGQ GTLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSVSLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSMVTVPSSRWSETFTCNVHPATNTKVDKPVAKEC ECKCNCNCPGCGLLGGPSVLIFFPKPKDILVTARTPTVTCVVDLDPENPEV QISWFDKQVQTANTQPREEQSNGTYRVVSVLP IGHQDWLSGKQFKCKVNNKAL PSP IEEIISKTPGAHQPNVYVLPSPRDEMKNVTTLTCLVKDFFPPEIDVEWQS NGQQEPESKYRMTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHY TQISLSHSPGK	마우스 항체 클론 M14 및 개과 IgG-C로부터의 개화된 중쇄 서열
20	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSG ITDYNPSLKSRLTISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDATYYCARYGNYGYAMDYWGQ GTLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSSTVTVSSRWSETFTCNVHPASNTKVDKPVKES TCKCISPCPVPESLGGPSVLIFFPKPKDILRI TRTPEITCVVDLGRDPEVQIS WFVDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRVVSVLP IGHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPKELSSSDTVTLTCLIKDFFPPEIDVEWQSNQ QPEPESKYHTTAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVMHEALQNHYTDL LSLSHSPGK	마우스 항체 클론 M14 및 개과 IgG-D로부터의 개화된 중쇄 서열
21	DIVMTQSPASLSVSLGQRATISCRASESVDTYGNFHMWYQQKPGQSPKLLIYRA SNLESGIPARFGGSGSGTDFLTIDPVQADDVATYYCQSYEDPWTFGGGKLEI KRNDAPAVYLFQSPDQLHTGSASVCLLSNFYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQE SVTEQDKDSTYLSSTLTMSSTEYLSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRV D	마우스 항체 클론 M14 및 개과 경쇄 불변 영역으로부터의 개화된 경쇄 서열
22	MLSHTGPSRFALFLCSMETLLSSHMAPTHQLPPSDVRKI ILEQLPLSRGLEDY QKKEGTGVPESNRLLCLTSDSQPPRLNSSAILPYFRAIRPLSDKNIIDKIIIEQL DKLKFQHEPETEISVPADTFECKSFIILTILQQFSACLESVFKSLNSGPGQ	개과 IL31 아미노산 서열
23	PSDVRKI ILEQLPLSRG	개과 IL31 에피토프
24	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDTYGNFHMWYQQKSGQSPKLLIYRA SNLESGIPARFGGSGSRDFTLTIDPVEADDVATYYCQSYEDPWTFGGGKLEI K	마우스 항체 클론 M14의 가변 경쇄 아미노산 서열

25	EVQLQESGPSLVKPSQTLSTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRSISITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSTVTVSS	마우스 항체 클론 M14의 가변 중쇄 아미노산 서열
26	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDTYGNSFMHWYQQKSGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGGSGSRTDFTLTIDPVEADDVATYYCQSYEDPWTFGGGKLEIKRNDAPAVYLFQPSDQLHTGSASVCLLSNFYPKDIVNKKVVDGVIQDTGIIQESVTEQDKDSTYLSSTLTMSSTEYLSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD	마우스 항체 클론 M14와 개과 경쇄 불변 영역의 키메라 가변 경쇄
27	EVQLQESGPSLVKPSQTLSTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRSISITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVRPRPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFFPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFDVGKQMKTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPILHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERITISKARGAQHQPVSYYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQQEPESKYRTTPPQLDEDEGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M14 및 개과 IgG-B의 키메라 가변 중쇄
28	MLSHAGPARFALFLCCMETLLPSHMAPAHLRLQPSDVRKTIILELRPMSKGLLDQY LKKEIGLPESNHSSLPCLSSDQLPHINGSAILPYFRAIRPLSDKNTIDKIEQLDKLKFQREPEAKVSMADNFERKNFILAVLQQFSACLEHVLQSLNSGPQ	고양이과 IL31 아미노산 서열 NCBI ref: XP_011286140.1 [펠리스 카투스(felis catus)]
29	MVSHIGSTRFALFLCCLGTLMFSTGPIYQLQPKIEQAIIVELQNLKLLDDYLNKEKGVQKFDSDLPSCFTSDSQAPGNINSSAILPYFKAI SPSLNNDKSLYIEQLDKLNFQNAPETEVSMPTDNFERKRFILTLRWFSNCLLEAMKTLTTAEQALPPLDPSTPHAGAVALTHHQDRTALDRAVFPFVWAAPRGGEVGDGGH	말과 IL31 아미노산 서열
30	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDTYGNSFMHWYQQKSGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGGSGSRTDFTLTIDPVEADDVATYYCQSYEDPWTFGGGKLEIKRSDAQPSVFLFQPSLDELHTGSASIVCILNDFYPKEVNVKWKVDGVVQNKGIQESTTEQNSKDYSLSSLTMSSTEYQSHEKFSCEVTHKSLASTLVKSFNRSECQRE	마우스 항체 클론 M14 및 고양이과 경쇄 불변 영역의 키메라 가변 경쇄
31	EVQLQESGPSLVKPSQTLSTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRSISITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGTTSGATVALACLVLGYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQASGLYSLSSMVTVPSSRWLSDFTCNVAHPPSNTKVDKTVRKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDVNTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERITISKAKGQHPHQVYVLPQAQELSRNKVSVTCLIKSFHPPDIAVEWEITGQPEPENNYRTTPPQLSDGTIFYVYSKLSVDRSHWQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	마우스 항체 클론 M14 및 고양이과 중쇄 불변 영역의 키메라 가변 중쇄
32	EIQMTQSPSSLSASPGDRVTISCRASESVDTYGNSFMHWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDAATYYCQSYEDPWTFGGGKLEIK	마우스 항체 클론 M14로부터의 고양이화 가변 경쇄 서열
33	DVQLVESGGDLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWVRQAPGKGLQWVAYISYSGITDYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNNLKAEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSLTVTVSS	마우스 항체 클론 M14로부터의 고양이화 가변 중쇄 서열
79	DVQLVESGGDLVKPGGSLRLTCSVT	고양이화 M14 HC-FR1
80	NWVRQAPGKGLQWVA	고양이화 M14 HC-FR2
81	ADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNNLKAEDTATYYCA	고양이화 M14 HC-FR3
82	WGQGLTVTVSS	고양이화 M14 HC-FR4
83	EIQMTQSPSSLSASPGDRVTISC	고양이화 M14 LC-FR1
84	WYQQKPGQSPKLLIY	고양이화 M14 LC-FR2
85	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDAATYYC	고양이화 M14 LC-FR3
86	FGGGTKLEIK	고양이화 M14 LC-FR4
34	EIQMTQSPSSLSASPGDRVTISCRASESVDTYGNSFMHWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDAATYYCQSYEDPWTFGGGKLEIKRSDAQPSVFLFQPSLDELHTGSASIVCILNDFYPKEVNVKWKVDGVVQNKGIQESTTEQNSKDYSLSSLTMSSTEYQSHEKFSCEVTHKSLASTLVKSFNRSECQRE	마우스 항체 클론 M14로부터의 고양이화 경쇄 서열

35	DVQLVESGGDLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWVRQAPGKGLQWVAYISYSGITDYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQLNNLKAEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTLLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGTTSGATVALACLVLGYFPEPVTVSWNSGALTSKVHITFAVLQASGLYSLSMVTVPSSRWLSDTFTCNVAHPPSNTKVDKTVRKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIPPKPKDITLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWVFNDITQVYTAKTSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPERTISKAKGQPHPEPQVYVLPAPAEELSRNKVSVTCLIKSFHPPDIAVEWEITGQPEPENNYRTTPQLDSDGTFFVYSKLSVDRSHWQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	마우스 항체 클론 M14로부터의 고양이화 중쇄 서열
36	METDTLLLVLLLVWPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDITYGNSFMHWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDVATYVCQQSYEDPWTFGGGTKLEIKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPYKDIVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDYSTMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	마우스 항체 클론 M14의 경쇄 아미노산 서열
37	METDTLLLVLLLVWPGSTGDIVLTQSPASLAVSPGQRATISCRASESVDITYGNSFIHWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEDDDVATYVCQQSYEDPWTFGGGTKLEIKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPYKDIVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDYSTMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	마우스 항체 클론 M18의 경쇄 아미노산 서열
38	METDTLLLVLLLVWPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDITYGNSFMHWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDIATYVCQQSYEDPWTFGGGTKLEIKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPYKDIVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDYSTMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	마우스 항체 클론 M19의 경쇄 아미노산 서열
39	METDTLLLVLLLVWPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISYRASKSVSTSGYSYHWNQQKPGQSPKLLIYLVSNLESGVPAFSGSGSGTDFTLTINHPVEEEDAATYVCQHIRELTRSFGGGTKLEIKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPYKDIVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDYSTMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	마우스 항체 클론 M87의 경쇄 아미노산 서열
64	METDTLLLVLLLVWPGSTGDIVLTQSPASLAVSPGQRATISCRASESVDITYGNSFIHWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEDDDVATYVCQQSYEDPWTFGGGTKLEIK	마우스 항체 클론 M18의 가변 경쇄 아미노산 서열
65	METDTLLLVLLLVWPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDITYGNSFMHWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDIATYVCQQSYEDPWTFGGGTKLEIK	마우스 항체 클론 M19의 가변 경쇄 아미노산 서열
66	METDTLLLVLLLVWPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISYRASKSVSTSGYSYHWNQQKPGQSPKLLIYLVSNLESGVPAFSGSGSGTDFTLTINHPVEEEDAATYVCQHIRELTRSFGGGTKLEIK	마우스 항체 클론 M87의 가변 경쇄 아미노산 서열
40	MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLQESGSPSLVKPSQTLSTLTCSTGDSITSGYWNWIRKFPNGKLEMYGYSYSGITDYNPSLKSRIITRDTSKNQYLLQLNSVTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGS	마우스 항체 클론 M14의 가변 및 힌지 중쇄 아미노산 서열
41	MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLQESGSPSLVKPSQTLSTLTCSTGDSITSGYWNWIRKFPNGKLEMYGYSYSGITDYNPSLKSRIITRDTSKNQYLLQLNSVTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGS	마우스 항체 클론 M18의 가변 및 힌지 중쇄 아미노산 서열
42	MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLQESGSPSLVKPSQTLSTLTCSTGDSITSGYWNWIRKFPNGNELEYMYGYSYSGITYNPSLKSRSITRDTSKNQYLLQLNSVTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGS	마우스 항체 클론 M19의 가변 및 힌지 중쇄 아미노산 서열
43	MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDYYMNWVRQPPGKALEWLGFIIRNKANGYTTEYSASVKGRFTISRDNQSILYLQMNTLRAEDSATYYCARDYYGSCFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGS	마우스 항체 클론 M87의 가변 및 힌지 중쇄 아미노산 서열
67	MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLQESGSPSLVKPSQTLSTLTCSTGDSITSGYWNWIRKFPNGKLEMYGYSYSGITDYNPSLKSRIITRDTSKNQYLLQLNSVTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSTVTVSS	마우스 항체 클론 M18의 가변 중쇄 아미노산 서열
68	MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLQESGSPSLVKPSQTLSTLTCSTGDSITSGYWNWIRKFPNGNELEYMYGYSYSGITYNPSLKSRSITRDTSKNQYLLQLNSVTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSTVTVSS	마우스 항체 클론 M19의 가변 중쇄 아미노산 서열
69	MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDYYMNWVRQPPGKALEWLGFIIRNKANGYTTEYSASVKGRFTISRDNQSILYLQMNTLRAEDSATYYCARDYYGSCFDYWGQGTTLTVSS	마우스 항체 클론 M87의 가변 중쇄 아미노산 서열
44	SSHMAPTHQLP PSDVRKI ILLELQPLSRGLLEDYQKKETGVPESNRTLLCLTSDSQPRLNSSAILPYFRAIRPLSDKNIDKIDIEQLDKLKFQHEPETEISVPADTFECKSFILTILOQFSACLESVFKSLNSGPQ	성숙 개과 IL31 아미노산 서열

45	PSDX ₁ X ₂ KI(여기서, X ₁ 및 X ₂ 는 임의의 아미노산이거나; X ₁ 은 소수성 아미노산이거나, 또는 X ₁ 은 A, V, I, 및 L로부터 선택되거나, 또는 X ₁ 은 V 및 I로부터 선택되고; X ₂ 는 친수성 아미노산이거나, 또는 X ₂ 는 A, R, K, Q, 및 N로부터 선택되거나; 또는 X ₂ 는 R 및 Q로부터 선택된다)	IL31 예피토프
88	PSDVRKI	대체 개과 IL31 예피토프
46	MASHSGPSTSVLFLFCCLGGWLASHTLPVRLLRPSDDVQKIVEELQSLSKMLLKDVVEEEKGVLVSQNYTLPCLPDAQPPNNIHSPAIRAYLKTIRQLDNKSVIDEIIEHLDKLIFQDAPETNISVPTDTHECKRFILTISSQFSECMDLALKSLTSGAQQATT	인간 IL31 전구체 아미노산 서열 NCBI ref: NP_001014358.1
47	MLSHAGPARFALFLLCFMGTSLSQTAPIHQLHPSDVRKIILELQPLSKGLEDYLKKEMGVPEPSNHFLPCLTSDSQPPRINSSAILPYFRAIRPLSDKNTINKIIEQLDKLKFQHEPETEVSVPADTFESKSFILAILQQFSACLDHVFKSLNPGPQQVMQGHLEIPIPSGTADV	예측된 바다코끼리 IL31 아미노산 서열 NCBI ref: XP_004395998.1 [오도베누스 로스마루스 다이버젠스(odobenus rosmarus divergens)]
48	MLSHAGPARFALFLLCFMGTSLSQTAPIHQLHPSDVRKIILELQPLSKGLEDYLKKEMGVPEPSNHFLPCLTSDSQPPRINSSAILPYFRAIRPLSDKNTINKIIEQLDKLKFQHEPETEVSVPADTFESKSFILAILQQFSACLDHVFKSLNPGPQQVMQGHLEIPIPSGTADVGGSHHHHHH	바다코끼리_IL31_His6
49	MASHSGPATSVLFLCCLGGWLTSTHTLPVHFLQPSDIQKIIEELQSLSKMLLKDVKEDKGVLVSQNYTLPCLPDAQPPNIHSPAIRAYLKTIRELDNKSVIDEIIEHLDKLIFQDAPETNISVPTDTHECKRFILTISSQFSECMDLALKSLTSGAQQATT	예측된 올리브 바분(olive baboon) IL31 아미노산 서열 NCBI ref: XP_003907358.1 [파피오 아누비스(papio anubis)]
50	MASHSGPATSVLFLCCLGGWLTSTHTLPVHFLQPSDIQKIIEELQSLSKMLLKDVKEDKGVLVSQNYTLPCLPDAQPPNIHSPAIRAYLKTIRELDNKSVIDEIIEHLDKLIFQDAPETNISVPTDTHECKRFILTISSQFSECMDLALKSLTSGAQQATTGSGSHHHHHH	올리브 바분_IL31_His6
51	MLSRVAPAGFALFLLCYMETLLTSTHTAPTHRLPSPDVRKIILELQPLSKGLEDYLKKETGLPESNHSLVPLCTSDSEAPHINSSAILPYFRAIRPLSDKNVIDKIIEQLDKLKFQHEPETEVSVPADTFEGKSFILTISSQFSACLERVFKSLNPGAQ	예측된 북극곰 IL31 아미노산 서열 NCBI ref: XP_008687166.1 [우르수스 마리티무스(ursus maritimus)]
52	MLSHAGPARFALFLLCFMETSLSQTVP IHQLQPSDVRKIILELQPLSKGLEDYLKKEMGVPEPSNHFLPCLTSDSQPPRINSSAILPYFRAIRPLSDKNTINKIIEQLDKLKFQHEPETEVSVPADTFESKSFILTISSQFSACLDHVLKSLNPGPQQVMQGH LAKPIPSGTADMYETLRHHH	예측된 웨들 바다표범 IL31 아미노산 서열 NCBI ref: XP_006746595.1 [렙토니코테스 웨들리이(leptonychotes weddellii)]
53	MLSHAGPARFALFLLCCMETLLPSHMAPTHRLQPSDVRKIILELRPMKGLLQDY LKKEMGLPESNHSSLPCLSSDQLPHINGSAILPYFRAIRPLSDKNTIDKIIEQLDKLKFQREPEAEVSM PADNFERKNF ILAVLQQFSACLEHVLQSLNSGPQ	예측된 아무르 호랑이 IL31 아미노산 서열 NCBI ref: XP_007079636.1 [판테라 티그리스 알타이카(panthera tigris altaica)]
54	MLSHAGPARFALFLLCCMETLLPSHMAPTHRLQPSDVRKIILELRPMKGLLQDY LKKEMGLPESNHSSLPCLSSDQLPHINGSAILPYFRAIRPLSDKNTIDKIIEQLDKLKFQREPEAEVSM PADNFERKNF ILAVLQQFSACLEHVLQSLNSGSQ	예측된 치타 IL31 아미노산 서열 NCBI ref: XP_014919275.1 [악시노닉스 주바투스(acinonyx jubatus)]
55	MASHSGPATSVLFLCCLGGWLTSTHTLPVHFLQPSDIQKIIEELQSLSKMLLKDVKEDKGVLVSQNYTLPCLPDAQPPNIHSPAIRAYLKTIRQLDNKSVIDEIIEHLDKLIFQDAPETNISVPTDTHECKRFILTISSQFSECMDLALKSLTSGAQQATT	예측된 게-먹는 마카크 IL31 아미노산 서열 GenBank ref: EHH66805.1 [마카카 파시쿨라리스(macaca fascicularis)]
56	GPATSVLFLCCLGGWLTSTHTLPVHFLQPSDIQKIIEELQSLSKMLLKDVKEDKGVLSQNYTLPCLPDAQPPNIHSPAIRAYLKTIRQLDNKSVIDEIIEHLDKLIFQDAPETNISVPTDTHECKRFILTISSQFSECMDLALKSLTSGAQQATT	예측된 붉은털 원숭이 IL31 아미노산 서열 (부분) GenBank ref: EHH21279.1 [마카카 물라타(macaca mulatta)]

57	MASHSGPATSVLFLCCLGGWLTSHLTPVHFLQ PSDIQK IVKELQSLSKMLLKDV KEDKGVLSQNYKLPCLTPDAQPPNI IHSPAIRAYLKTIRQLDNRSVIDEII IEHL DKLIFQDAPETNISVPTDTHECKRFILTISQQFSECMDLALKSLTSGAQQATT	예측된 비비(drill) IL31 아미노산 서열 NCBI ref: XP_011819882.1 [만드릴루스 레우코파에우스(mandrillus leucophaeus)]
58	MASHSGPATSVLFLCCLGGWLTSHLTPVHFLQ PSDIQK IVEELQSLSKMLLKDV KEDKGVLSQNYKLPCLTPDAQPPNI IHSPAIRAYLKTIRQLDNKSVIDEII IEHL DKLIFQDAPETNISVPTDTHECKRFILTISQQFSECMDLALKSLTSGAQQATT	예측된 녹색 원숭이 IL31 아미노산 서열 NCBI ref: XP_008003211.1 [클로로세부스 사바에우스(chlorocebus sabaeus)]
59	MASHSGPATSVLFLCCLGGWLTSHLTPVHFLQ PSDIQK IVEELQSLSKMLLKDV KEDKGVLSQNYKLPCLTPDAQPPNI IHSPAIRAYLKTIRQLDNRSVIDEII IEHL DKLIFQDAPETNISVPTDTHECKRFILTISQQFSECMDLALKSLTSGAQQATT	예측된 그을음 망게비 IL31 아미노 산 서열 NCBI ref: XP_011926625.1 [세르코세부스 아티스(cercocebus atys)]
60	MASHSGPTSVLFLCCLGGWLTSHLTPVHFLQ PSDIQK IVEELQSLSKMLLKDV EEDKGVLSQNYKLPCLTPDAQPPNI IHSPAIRAYLKTIRQLDNKSVIDEII IEHL DKLIFQDAPETNISVPTDTHECKRFILTISQQFSECMDLALKSLTSGAQQATT	예측된 황금 들창코 원숭이 IL31 아미노산 서열 NCBI ref: XP_010366647.1 [리노피테쿠스 룩셀라나(rhinopithecus roxellana)]
61	MI FHTGTTKPTLVLLCCIGTWLATCSLSFGAPI SKEDLRTTIDLLKQESQDLYNN YSIKQASGMSADESIQLPCFSLDREALTNI SVII AHLEKVKVLSENTVDTSWVIR WLTNISCFNPLNLNISVPGNTDESYDCKVFVLTVLKQFSNMAELQAKDNTTC	뮤린 IL31 전구체 아미노산 서열 NCBI ref: NP_083870 [무스 무스쿨루스(mus musculus)]
90	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFVDGKQM QTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKA RGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPEPESKYR TTPPQLDEDGSGYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	예시적 야생형 개과 IgG-B Fc 단백질 A + C1q + CD16 +
91	PKRENGRVRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLP PEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCK VNNKALPSP IERTISKARGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDI DVEWQSNQQEPEPESKYRTTPPQLDEDGSGYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHE ALHNHYTQESLSHSPGK	힌지를 갖는 예시적 야생형 개과 IgG-B Fc 단백질 A + C1q + CD16 +
92	MGVPRPRSWGFLGFLFLLPTLRAADSHLSLLYHLTAVSAPPPGTPAFWASGWLGP QQYLSYNNLRAQAEYPGAWWENQVSWYWEKETDRLTKEGLFLEALKALGDGGP YTLQGLGCELGPDNTSVPVAKFALNGEDFMTFDPKLGTVNGDWPEPETVSKRWM QQAGAVSKERTFLLYSCPQRLGHLEGRGNLEWKEPPSMRLKARPGSPGFSVLT CSAFSFPPELQRLFLRNLAAAGSGEGDFGPNGDGSHAWSSSLTVKSGDEHHYRC LVQHAGLPQPLTVELESPAKSSGSHHHHHH	폴리-His를 갖는 예시적 개과 FcRn
93	MAPRPALATAGFLALLLILLAACRLDAVQHPPKIQVYSRHPAENGKPNFLNCYVS GFHPPEIEIDLKNGKEMKAEQTDLSFSKDWTFYLLVHTEFTNEQDEFSCRVKH VTLSEPPQIVKWRDN	예시적 개과 B2M
94	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTL F IARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFVDGKQM QTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKA RGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPEPESKYR TTPPQLDEDGSGYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	예시적 변이체 개과 IgG-B Fc 단백질 A + C1q + CD16 + L(23)F (F00)
95	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTL Y IARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFVDGKQM QTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKA RGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPEPESKYR TTPPQLDEDGSGYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	예시적 변이체 개과 IgG-B Fc 단백질 A + C1q + CD16 + L(23)Y (Y00)
96	PVPEPLGGPSVLIFPPKPKDTL F IARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFVDGKEV HTAKTQSRREQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLTKGEFKCRVNHIDLPSP IERTISKA RGRAHKPSYVLPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPPDIDVEWQSNQQEPEPERKH RMTTPQLDEDGSGYFLYSKLSVDKSRWQGDFTCAVMHEALHNHYTDLSSLHSPG K	예시적 변이체 개과 IgG-A Fc (F00; 단백질 A+; C1q -; CD16 -) I(21)T; R(23)F; T(25)A; E(80)G; T(205)A; Q(207)H

97	PAPEMLGGPSVIFPPPKPD TLLI ARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSR EE QFNGTYRVVSVLP IGHQ DWLTGKEFK CKVNNKAL PSPIERTISKA RGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVSLTCLIKDFYPPDIDVEWQSNQGQEPERKH RMTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHEAL HN HYTDLSLSHSPG K	예시적 변이체 개과 IgG-A Fc (단백질 A+; C1q +; CD16 +) V2A; P5M; I21T; R23L; T25A; L35V; G38D; R39P; Q65E; E80G; R93K; H96N; I97K; D98A; T205A; Q207H
98	PVPESLGGPSVIFPPPKPD TLLI ARTPEITCVVLDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREQFNGTYRVVSVLP IGHQ DWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKA RGQAHPQSVYVLPSPKELSSSDTVSLTCLIKDFFPPEIDVEWQSNQGQEPESKY HTTAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVMHEAL HN HYTDLSLSHSPG K	예시적 변이체 개과 IgG-D Fc (F00; 단백질 A+; C1q -; CD16 -) I(21)T; R(23)F; T(25)A; E(80)G; Q(205)A; Q(207)H
99	PAPEMLGGPSVIFPPPKPD TLLI ARTPEITCVVVDLPEDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPRE EE QFNSTYRVVSVLP IGHQ DWLTGKEFK CKVNNKAL PSPIERTISKA RGQAHPQSVYVLPSPKELSSSDTVSLTCLIKDFFPPEIDVEWQSNQGQEPESKY HTTAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVMHEAL HN HYTDLSLSHSPG K	예시적 변이체 개과 IgG-D Fc (단백질 A+; C1q +; CD16 +) V2A; S5M; I21T; R23L; T25A; L35V; G38D; R39P; Q65E; E80G; R93K; H96N; I97K; G98A; Q207H
100	PAPEMLGGPSVIFPPPKPD TLLI ARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFVDGKQM QTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHY DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKA RGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQGQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEAL HN HYTQESLSHSPGK	예시적 변이체 개과 IgG-B Fc (OY0) 단백질 A + C1q + CD16 + Q(82)Y (OY0)
101	PAPEMLGGPSVIFPPPKPD TLLI ARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFVDGKQM QTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHY DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKA RGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQGQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEAL HN HYTQESLSHSPGK	예시적 변이체 개과 IgG-B Fc (OYH) Gln82Tyr Asn207His
102	PAPEMLGGPSVIFPPPKPD TLLI ARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFVDGKQM QTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHY DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKA RGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQGQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEAL HY HYTQESLSHSPGK	예시적 변이체 개과 IgG-B Fc (OYY) Gln82Tyr Asn207Tyr
103	PAPEMLGGPSVIFPPPKPD TLLI ARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFVDGKQM QTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHQ DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKA RGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQGQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEAL HY HYTQESLSHSPGK	예시적 변이체 개과 IgG-B Fc (OYY) Asn207Tyr
104	PAPEMLGGPSVIFPPPKPD TL YI ARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFVDGKQM QTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHQ DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKA RGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQGQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEAL HN HYTQESLSHSPGK	예시적 변이체 개과 IgG-B Fc (YTE) Leu23Tyr Ala25Thr Thr27Glu
105	PAPEMLGGPSVIFPPPKPD TL FI ARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFVDGKQM QTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHQ DWLKGKQFT CRVNNIGL PSPIERTISKA RGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQGQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEAL HN HYTQESLSHSPGK	예시적 변이체 개과 IgG-B Fc 단백질 A + C1q - CD16 - K(93)R K(97)I A(98)G L(23)F (F00)
106	PAPEMLGGPSVIFPPPKPD TL YI ARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFVDGKQM QTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHQ DWLKGKQFT CRVNNIGL PSPIERTISKA RGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQGQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEAL HN HYTQESLSHSPGK	예시적 변이체 개과 IgG-B Fc 단백질 A + C1q - CD16 - K(93)R K(97)I A(98)G L(23)Y (Y00)

107	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFDGKQM QTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVNNKIGLPSPIERTISKA RGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYR TTPQLDEDEGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	예시적 변이체 개과 IgG-B Fc 단백질 A + C1q - CD16 - K(93)R K(97)I A(98)G Q(82)Y (OY0)
108	EVQLQESGPSLVKPSQTLSTLTCSTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSG ITDYNPSLKSRIISITRDTSKNQYLLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQ GTSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSMVTVPSSRWPSSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRE NGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLPEDP EVQISWFDGKQMGTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNK ALPSP IERTISKARGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEW QSNQQEPESKYRTTPQLDEDEGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHN HYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M14 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, F00의 키메 라 가변 중쇄
109	EVQLQESGPSLVKPSQTLSTLTCSTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSG ITDYNPSLKSRIISITRDTSKNQYLLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQ GTSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSMVTVPSSRWPSSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRE NGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLPEDP EVQISWFDGKQMGTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNK ALPSP IERTISKARGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEW QSNQQEPESKYRTTPQLDEDEGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHN HYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M14 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, Y00의 키메 라 가변 중쇄
110	EVQLQESGPSLVKPSQTLSTLTCSTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSG ITDYNPSLKSRIISITRDTSKNQYLLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQ GTSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSMVTVPSSRWPSSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRE NGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLPEDP EVQISWFDGKQMGTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVNNK ALPSP IERTISKARGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEW QSNQQEPESKYRTTPQLDEDEGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHN HYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M14 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, OY0의 키메 라 가변 중쇄
111	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSG ITDYNPSLKSRIITISRDTSKNQYLLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQ GTLTVTSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSMVTVPSSRWPSSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRE NGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLPEDP EVQISWFDGKQMGTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNK ALPSP IERTISKARGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEW QSNQQEPESKYRTTPQLDEDEGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHN HYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M14 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, F00의 개화 된 가변 중쇄 아미노산 서열
125	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSG ITDYNPSLKSRIITISRDTSKNQYLLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQ GTLTVTSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSMVTVPSSRWPSSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRE NGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLPEDP EVQISWFDGKQMGTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNK ALPSP IERTISKARGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEW QSNQQEPESKYRTTPQLDEDEGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHN HYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M14 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, F00의 개화 된 가변 중쇄 아미노산 서열
112	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSG ITDYNPSLKSRIITISRDTSKNQYLLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQ GTLTVTSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSMVTVPSSRWPSSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRE NGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLPEDP EVQISWFDGKQMGTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNK ALPSP IERTISKARGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEW QSNQQEPESKYRTTPQLDEDEGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHN HYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M14 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, Y00의 개화 된 가변 중쇄 아미노산 서열

126	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPNGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRLTISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKVPVKRENGRVRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLYIARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M14 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, Y00의 개화 된 가변 중쇄 아미노산 서열
113	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPNGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRLTISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKVPVKRENGRVRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M14 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, Y00의 개화 된 가변 중쇄 아미노산 서열
127	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPNGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRLTISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKVPVKRENGRVRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M14 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, Y00의 개화 된 가변 중쇄 아미노산 서열
114	MAVLGLLFLCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSTLCSVTGDSITSGYWNWIRKFPNGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRLTISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKVPVKRENGRVRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M18 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, F00의 가변 중쇄 아미노산 서열
115	MAVLGLLFLCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSTLCSVTGDSITSGYWNWIRKFPNGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRLTISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKVPVKRENGRVRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLYIARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M18 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, Y00의 가변 중쇄 아미노산 서열
116	MAVLGLLFLCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSTLCSVTGDSITSGYWNWIRKFPNGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRLTISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKVPVKRENGRVRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M18 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, Y00의 가변 중쇄 아미노산 서열
117	MAVLGLLFLCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSTLCSVTGDSITSGYWNWIRKFPNGNELEYMGYISYSGITYNPSLKSRLTISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKVPVKRENGRVRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M19 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, F00의 가변 중쇄 아미노산 서열

118	MAVLGLLFLCLVTFPSCVLSEVQLQESGSLVKPSQTLTLTCSVTGDSITSGYWNW IRKFPNGNELEYMGYISYSGITYYNPSLKSRSFISITRDTSKNQYYLQLNSVTEDTA TYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACL VSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFSPVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTC NVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLY IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNT VSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYKLSVDKS RWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M19 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, Y00의 가변 중쇄 아미노산 서열
119	MAVLGLLFLCLVTFPSCVLSEVQLQESGSLVKPSQTLTLTCSVTGDSITSGYWNW IRKFPNGNELEYMGYISYSGITYYNPSLKSRSFISITRDTSKNQYYLQLNSVTEDTA TYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACL VSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFSPVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTC NVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLL IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNT VSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYKLSVDKS RWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M19 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, Y00의 가변 중쇄 아미노산 서열
120	MAVLGLLFLCLVTFPSCVLSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDYYMNW VRQPPGKALEWLGFI RNKANGYTTEYSASVKGRFTISRDNSQSLILYQMNTLRAE DSATYYCARDYYGSCFDYWGQGTTLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALA CLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFSPVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETF TCNV AHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDT LYIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTYRVVSV LP IGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSK NTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYKLSVD KSRWRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M87 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, F00의 가변 중쇄 아미노산 서열
121	MAVLGLLFLCLVTFPSCVLSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDYYMNW VRQPPGKALEWLGFI RNKANGYTTEYSASVKGRFTISRDNSQSLILYQMNTLRAE DSATYYCARDYYGSCFDYWGQGTTLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALA CLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFSPVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETF TCNV AHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDT LYIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTYRVVSV LP IGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSK NTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYKLSVD KSRWRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M87 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, Y00의 가변 중쇄 아미노산 서열
122	MAVLGLLFLCLVTFPSCVLSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDYYMNW VRQPPGKALEWLGFI RNKANGYTTEYSASVKGRFTISRDNSQSLILYQMNTLRAE DSATYYCARDYYGSCFDYWGQGTTLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALA CLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFSPVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETF TCNV AHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDT LLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTYRVVSV LP IGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSK NTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYKLSVD KSRWRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	마우스 항체 클론 M87 및 개과 IgG-B C1q -, CD16 -, Y00의 가변 중쇄 아미노산 서열

- [0090] 개과 IL31 및/또는 고양이과 IL31에 결합하는 항체, 예를 들면, 장시간-작용성 항-IL31 항체가 제공된다. IL31에 결합하는 항체를 형성할 수 있는 항체의 중쇄 및 경쇄도 제공된다. 또한, 하나 이상의 특정 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 항체, 중쇄 및 경쇄가 제공된다. 개과 IL31에 대한 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 개과 IL31에 대한 항체를 생산 또는 정제하는 방법도 제공된다. 개과 IL31에 대한 항체를 사용하는 치료 방법이 제공된다. 이러한 방법에는 반려 동물 중에서 IL31-유발 상태를 치료하는 방법을 포함되지만, 이들로 한정되지 않는다. 반려 동물 중으로부터의 샘플 중의 IL31을 검출하는 방법이 제공된다.
- [0091] 본 명세서에 제공된 IL31 항체와 관련하여 사용될 수 있는, 단백질 A에 대한 결합이 증가하고, C1q에 대한 결합이 감소하고, CD16에 대한 결합이 감소하고, FcRn에 대한 결합이 증가한, 반려 동물로부터의 변이체 IgG Fc 폴리펩티드도 제공된다.
- [0092] 독자의 편의를 위해, 본 명세서에서 사용되는 하기의 용어의 정의가 제공된다.
- [0093] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, Kd 등의 수치 용어는, 과학적 측정을 기반으로 계산되므로, 적절한 측정 오차의 영향을 받는다. 경우에 따라, 수치 용어에는 가장 근사한 유효 숫자로 반올림된 수치가 포함될 수 있다.
- [0094] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "a" 또는 "an"은, 달리 명시되지 않는 한 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"을 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "또는"은, 달리 명시되지 않는 한, "및/또는"을 의미한다. 복수의

종속 청구항의 문맥에서, 다른 청구항을 다시 언급할 때에 "또는"의 사용은 대체의 청구항만을 지칭한다.

[0095] **항-IL31 항체**

[0096] IL31에 대한 신규 항체, 예를 들면, 개과 IL31, 고양이과 IL31 및/또는 말과 IL31에 결합하는 항체가 제공된다. 본 명세서에 제공된 항-IL31 항체에는 모노클로날 항체, 마우스 항체, 키메라 항체, 개화된 항체, 고양이가화된 항체 및 말화된 항체가 포함되지만, 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 M14, M18, M19 및 M87 등의 단리된 마우스 모노클로날 항체이다.

[0097] 모노클로날 항체 M14, M18, M19 및 M87은 하기와 같이 단리되었다. 간단히 말해서, 마우스를 개과 IL31로 면역화하고, 표준 하이브리도마 기술에 의해 마우스 모노클로날 항체 클론을 수득했다. 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA)을 사용하여, IL31 결합 항체를 생산하는 하이브리도마 클론을 스크리닝했다. 본 명세서에 기재된 결합 친화성 및 세포-기반 기능 검정에 기초하여, 모노클로날 항체 M14, M18, M19 및 M87을 생산하는 하이브리도마 클론을 추가 연구용으로 선택했다. 4개의 클론 각각의 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL)를 서열분석하고, 서열 정렬에 의해 분석했다(도 1).

[0098] 모노클로날 항체 M14의 아미노산 서열도 본 명세서에 제공된다. 예를 들면, 모노클로날 항체 M14에 대한 가변 중쇄 CDR(서열번호 1-3; 서열번호 89는 CDR-H2의 대체 정의이다), 가변 경쇄 CDR(서열번호 8-10), 가변 영역 중쇄 프레임워크 서열(서열번호 4-7) 및 가변 영역 경쇄 프레임워크 서열(서열번호 11-14)이 제공된다. 모노클로날 항체 M14의 가변 경쇄, 경쇄, 가변 중쇄, 및 가변 및 힌지 중쇄의 아미노산 서열이 제공된다(각각 서열번호 24, 36, 25 및 40).

[0099] 또한, 모노클로날 항체 M18, M19 및 M87의 CDR, 프레임워크 서열, 가변 경쇄, 가변 중쇄의 아미노산 서열이 제공된다(예를 들면, 도 1 참조). 모노클로날 항체 항체 M19에 대한 가변 중쇄 CDR(서열번호 1~3; 서열번호 89는 CDR-H2의 대체 정의이다), 가변 경쇄 CDR(서열번호 8-10), 가변 경쇄(서열번호 65), 경쇄(서열번호 38), 가변 및 힌지 중쇄(서열번호 42), 및 가변 중쇄(서열번호 68)가 제공된다. 모노클로날 항체 M18에 대한 가변 중쇄 CDR(서열번호 1, 62 및 3; 서열번호 87은 CDR-H2의 대체 정의이다), 가변 경쇄 CDR(서열번호 63, 9 및 10), 가변 경쇄(서열번호 64), 경쇄(서열번호 37), 가변 및 힌지 중쇄(서열번호 41), 및 가변 중쇄(서열번호 67)가 제공된다. 모노클로날 항체 M87에 대한 가변 경쇄(서열번호 66), 경쇄(서열번호 39), 가변 및 힌지 중쇄(서열번호 43), 및 가변 중쇄(서열번호 69)가 제공된다.

[0100] 모노클로날 항체 M14, M18, M19 및 M87로부터 유래하는 키메라, 개화된, 고양이가화된 및 말화된 항체도 본 명세서에서 제공된다. 일부 실시형태에서, 서열번호 15-21, 70-78 및 123-124 등의 개화된 모노클로날 항체 M14의 아미노산 서열이 제공된다. 일부 실시형태에서, 서열번호 32-35 및 79-86 등의 모노클로날 항체 M14로부터 유래하는 고양이가화 항체의 아미노산 서열이 제공된다. 일부 실시형태에서, 서열 26, 27, 30 및 31 등의 모노클로날 항체 M14로부터 유래하는 키메라 항체의 아미노산 서열이 제공된다.

[0101] 본 명세서에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되고, 이들이 목적하는 항원-결합 활성을 나타내는 한, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체(예를 들면, 이중특이적(예: 이중특이적 T-세포 인게이지) 및 삼중특이적 항체 및 항체 단편(예: Fab, F(ab')₂, ScFv, 미니바디, 디아바디, 트리아바디 및 테트라바디)를 포함하지만 이들로 한정되지 않는 다양한 항체 구조를 포함한다. 개과, 고양이과 및 말과 종은 다수의 포유동물이 공유하는 서로 상이한 종류(부류)의 항체를 갖는다.

[0102] 용어 항체에는, Fv, 일본쇄 Fv(scFv), Fab, Fab', di-scFv, sdAb(단일 도메인 항체) 및 (Fab')₂(화학적으로 연결된 F(ab')₂ 포함) 등의 항원에 결합할 수 있는 단편이 포함되지만, 이들로 한정되지 않는다. 항체의 파괴인 소화에 의해, "Fab" 단편이라고 하는 2개의 동일한 항원 결합 단편이 생성되고, 각 단편에는 단일 항원 결합 부위를 갖고 나머지 "Fc" 단편은 이의 명칭이 용이하게 결정화하는 능력을 반영한다. 펩신 처리에 의해, 2개의 항원 결합 부위를 갖고, 여전히 항원을 가교할 수 있는 F(ab')₂ 단편이 생성된다. 용어 항체에는 또한 키메라 항체, 인간화 항체, 및 마우스, 인간, 시노물구스 원숭이, 개과, 고양이과, 말과 등의 다양한 종의 항체도 포함되지만, 이들로 한정되지 않는다. 추가로, 본 명세서에 제공된 모든 항체 작제물에 대해, 다른 생물로부터의 서열을 갖는 변이체도 고려된다. 따라서, 항체의 무린 버전이 개시되는 경우, 당업자는 무린 서열에 기반하는 항체를 고양이, 말 등의 서열로 전환시키는 방법을 이해할 것이다. 항체 단편에는 또한 일본쇄 scFv, 탠덤 다이-scFv, 디아바디, 탠덤 트리-sdcFv, 미니바디 등의 배향도 포함된다. 항체 단편에는 또한 나노바디(sdAb, 단일 단량체성 도메인, 예컨대, 경쇄 없이 중쇄의 가변 도메인의 쌍을 갖는 항체)가 포함된다. 항체 단편에는 일부 실시형태(예를 들면, 마우스 scFv 또는 개과 scFv)에서 특정 종인 것으로 지칭될 수 있다. 이것은, 작제물의 공

급원이 아니라, 비-CDR 영역의 적어도 일부의 서열을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 항체는 표지를 포함하거나, 제2 모이어티에 접합된다.

[0103] 용어 "표지" 및 "검출 가능한 표지"는 항체 또는 이의 분석물에 부착하여 특정 결합 쌍의 구성원 사이의 반응(예: 결합)을 검출 가능하게 하는 모이어티를 의미한다. 특이적 결합 쌍의 표지된 구성원은 "검출 가능하게 표지된"이라고 지칭된다. 따라서, 용어 "표지된 결합 단백질"은 결합 단백질의 동정을 제공하는 표지가 도입된 단백질을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 표지는, 시각적 또는 도구적 수단, 예를 들면, 방사성 표지된 아미노산의 도입 또는 표지된 아비딘(예를 들면, 광학 또는 비색 방법에 의해 검출될 수 있는 형광 마커 또는 효소 활성을 함유하는 스트렙트아비딘)에 의해 검출 가능한 신호를 생성할 수 있는 검출 가능한 마커이다. 폴리펩티드에 대한 표지의 예에는 이하가 포함되지만 이들로 한정되지 않는다: 방사성 동위원소 또는 방사성 핵종(예를 들면, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho 또는 ^{153}Sm); 발색체, 형광 표지(예: FITC, 로다민, 란타나이드 형광체), 효소 표지(예: 서양고추냉이 퍼옥시다제, 루시페라제, 알칼리성 포스포타제); 화학발광 마커; 비오틴 그룹; 2차 리포터에 의해 인식되는 소정의 폴리펩티드 에피토프(예를 들면, 류신 지퍼 쌍 서열, 2차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그); 및 가돌리늄 킬레이트 등의 자성제. 면역검정에 일반적으로 사용되는 표지의 대표적인 예에는 광을 생성하는 모이어티(예: 아크리디늄 화합물) 및 형광을 생성하는 모이어티(예: 플루오레세인)가 포함된다. 이와 관련하여, 모이어티 자체는 검출 가능하게 표지되지 않을 수 있지만, 또 다른 모이어티와의 반응에 의해 검출 가능하게 될 수 있다.

[0104] 용어 "모노클로날 항체"는 항체의 실질적으로 균질한 모집단의 항체를 지칭하고, 즉 모집단을 구성하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연-발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 모노클로날 항체는 매우 특이적이고, 단일 항원 부위에 대해 지시된다. 추가로, 통상, 상이한 결정인자(에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 조제물과는 대조적으로, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대해 지시된다. 따라서, 모노클로날 항체의 샘플은 항원 상의 동일한 에피토프에 결합할 수 있다. 수식어 "모노클로날"은 실질적으로 균질한 항체 모집단으로부터 수득되는 항체의 특성을 나타내고, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들면, 모노클로날 항체는 문헌[참조: Kohler and Milstein, 1975, Nature 256:495]에 의해 최초로 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 또는 미국 특허 제4,816,567호에 기재된 바와 같은 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다. 모노클로날 항체는 또한, 예를 들면, 문헌[참조: McCafferty et al., 1990, Nature 348:552-554]에 기재된 기술을 사용하여 생성된 파지 라이브러리로부터 단리될 수 있다.

[0105] 일부 실시형태에서, 모노클로날 항체는 클론 M14, M18, M19 및 M87로부터 선택된 단리된 마우스 항체이다.

[0106] "아미노산 서열"은 펩티드 또는 단백질의 아미노산 잔기의 서열을 의미한다. 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 폴리머를 지칭하기 위해 교환 가능하게 사용되고, 최소 길이로 한정되지 않는다. 아미노산 잔기의 이러한 폴리머는 천연 또는 비천연 아미노산 잔기를 함유할 수 있고, 아미노산 잔기의 펩티드, 올리고펩티드, 이량체, 삼량체 및 다량체를 포함하지만 이들로 한정되지 않는다. 전장 단백질 및 이의 단편 둘 모두가 정의에 포함된다. 이 용어는 또한, 폴리펩티드의 발현후 변형, 예를 들면, 글리코실화, 시알릴화, 아세틸화, 인산화 등을 포함한다. 추가로, 본 개시의 목적을 위해, "폴리펩티드"는, 단백질이 목적하는 활성을 유지하는 한, 천연 서열에 대한 결실, 부가 및 치환(일반적으로 본질적으로 보존적) 등의 변형을 포함하는 단백질을 지칭한다. 이러한 변형은 부위 특이적 돌연변이유발 등에 의한 의도적인 것일 수도 있고, 단백질을 생성하는 숙주의 돌연변이 또는 PCR 증폭에 의한 오류 등에 의한 우발적인 것일 수도 있다.

[0107] 본 명세서에서 사용되는 "IL31"은 세포에서 IL31의 발현 및 프로세싱으로부터 생성되는 임의의 천연 IL31을 지칭한다. 이 용어는, 달리 지시되지 않는 한, 영장류(예를 들면, 인간 및 시노몰구스 원숭이) 및 설치류(예를 들면, 마우스 및 랫트) 등의 포유동물, 및 반려 동물(예를 들면, 개, 고양이 및 말과)을 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 IL31을 포함한다. 이 용어에는 IL31의 자연 발생 변이체, 예를 들면, 스플라이싱 변이체 또는 대립유전자 변이체도 포함된다.

[0108] 일부 실시형태에서, 개과 IL31은 서열번호 22 또는 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 고양이과 IL31은 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 말과 IL31은 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IL31은 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 바다코끼리 IL31은 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 뮌 IL31은 서열번호 61의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시형태에서, IL31은 서열번호 49, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 또는 서열번호

60의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0109] 항체의 용어 "IL31 결합 도메인"은 IL31에 결합하는 항-IL31 항체의 경쇄 및 중쇄에 의해 형성된 결합 도메인을 의미한다.
- [0110] 일부 실시형태에서, IL31 결합 도메인은 인간 IL31에 결합하는 것보다 높은 친화성으로 개과 IL31에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL31 결합 도메인은 고양이과 IL31 또는 말과 IL31 등의 기타 반려 동물의 IL31에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL31 결합 도메인은 인간 IL31에 결합하지 않는다.
- [0111] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "에피토프"는, 항원 결합 분자(예를 들면, 항체, 항체 단편, 또는 항체 결합 영역을 함유하는 스캐폴드 단백질)이 결합하는 표적 분자(예를 들면, 항원, 예컨대, 단백질, 핵산, 탄수화물 또는 지질) 상의 부위를 지칭한다. 에피토프는 종종 아미노산, 폴리펩티드 또는 당 측쇄 등의 분자의 화학적 활성 표면 그룹을 포함하고, 특정 3차원 구조적 특성과 특정 전하 특성을 갖고 있다. 에피토프는 표적 분자의 인접 또는 병치된 비인접 잔기(예: 아미노산, 뉴클레오타이드, 당, 지질 모이어티) 모두로부터 형성될 수 있다. 인접 잔기(예: 아미노산, 뉴클레오타이드, 당, 지질 모이어티)로부터 형성된 에피토프는, 통상, 변성 용매에 대한 노출로 유지되는 반면, 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프는, 통상, 변성 용매에서의 처리로 손실된다. 에피토프는 적어도 3개, 적어도 5개 또는 8 내지 10개의 잔기(예를 들면, 아미노산 또는 뉴클레오타이드)를 포함할 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. 일부 예에서, 에피토프는 길이가 20개 미만의 잔기(예를 들면, 아미노산 또는 뉴클레오타이드), 15개 미만 또는 12개 미만의 잔기이다. 2개의 항체가 항원에 대해 경쟁적 결합을 나타내는 경우, 2개의 항체는 항원 내에서 동일한 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 에피토프는 항원 결합 분자 상의 CDR 잔기까지의 특정 최소 거리에 의해 동정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 에피토프는 상기 거리에 의해 동정될 수 있고, 추가로 항체 잔기와 항원 잔기 사이의 결합(예를 들면, 수소 결합)에 관여하는 각각의 잔기로 한정될 수 있다. 에피토프는 또한 다양한 스캔에 의해 식별될 수 있고, 예를 들면, 알려진 또는 아르기닌 스캔은 항원 결합 분자가 상호작용할 수 있는 하나 이상의 잔기를 나타낼 수 있다. 명시적으로 표시되지 않는 한, 에피토프로서의 잔기 세트는 특정 항체에 대한 에피토프의 일부인 것으로부터 다른 잔기를 배제하지 않는다. 오히려, 이러한 세트의 존재는 에피토프의 최소 시리즈(또는 종의 세트)를 지정한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 에피토프로서 동정된 잔기 세트는, 항원 상의 에피토프에 대한 잔기의 배타적 목록이 아니라, 항원과 관련하는 최소 에피토프를 지정한다.
- [0112] 일부 실시형태에서, 에피토프는 아미노산 서열 PSDX₁X₂KI(서열번호 45)를 포함하고, 여기서 X는 임의의 아미노산 잔기이다. 일부 실시형태에서, X₁은 소수성 아미노산이다. 일부 실시형태에서, X₁은 A, V, I, 및 L로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X₁은 V 및 I로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X₂는 친수성 아미노산이다. 일부 실시형태에서, X₂는 A, R, K, Q, 및 N으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X₂는 R 및 Q로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X₁은 V이고 X₂는 R이다. 일부 실시형태에서, X₁은 I이고 X₂는 Q이다. 일부 실시형태에서, 에피토프는 서열번호 88의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 에피토프는 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 에피토프는 서열번호 22의 아미노산 34-50 내에 있다. 일부 실시형태에서, 에피토프는 서열번호 22의 아미노산 34-50을 포함한다.
- [0113] 용어 "CDR"은 당업자에게 적어도 하나의 식별 방식에 의해 정의되는 상보성 결정 영역을 의미한다. 일부 실시형태에서, CDR은 초티아(Chothia) 넘버링 방식, 카뻬(Kabat) 넘버링 방식, 카뻬 및 초티아의 조합, AbM 정의, 접촉 정의, 또는 카뻬, 초티아, AbM 또는 접촉 정의의 조합 중 임의의 것에 따라 정의될 수 있다. 항체 내의 다양한 CDR은 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하지만 이들로 한정되지 않는 적절한 수 및 쇄 유형에 의해 지정될 수 있다. 용어 "CDR"은 또한 추가변 루프를 포함하는 "추가변 영역" 또는 HVR을 포함하는 것으로 본 명세서에서 사용된다.
- [0114] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는, (a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1; (b) 서열번호 2, 서열번호 62, 서열번호 89, 또는 서열번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 또는 (c) 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 (a) 서열번호 8 또는 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1; (b) 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 또는 (c) 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0115] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 (a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열번호 2 또는 89의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (c) 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄; (a) 서열번호 8 또는 63의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (b) 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는

CDR-L2, 및 (c) 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0116] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 (a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열번호 62 또는 87의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (c) 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 및 (a) 서열번호 8 또는 63의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (b) 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (c) 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0117] 본 명세서에 사용된 용어 "가변 영역"은 적어도 3개의 CDR을 포함하는 영역을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 가변 영역은 3개의 CDR 및 적어도 하나의 프레임워크 영역("FR")을 포함한다. 용어 "중쇄 가변 영역" 또는 "가변 중쇄"는 적어도 3개의 중쇄 CDR을 포함하는 영역을 지칭하기 위해 교환 가능하게 사용된다. 용어 "경쇄 가변 영역" 또는 "가변 경쇄"는 적어도 3개의 경쇄 CDR을 포함하는 영역을 지칭하기 위해 교환 가능하게 사용된다. 일부 실시형태에서, 가변 중쇄 또는 가변 경쇄는 적어도 하나의 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 및 HC-FR4로부터 선택된 적어도 하나의 중쇄 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 및 LC-FR4로부터 선택된 적어도 하나의 경쇄 프레임워크 영역을 포함한다. 프레임워크 영역은 경쇄 CDR 사이 또는 중쇄 CDR 사이에 병치될 수 있다. 예를 들면, 항체는 하기 구조를 갖는 가변 중쇄를 포함할 수 있다: (HC-FR1)-(CDR-H1)-(HC-FR2)-(CDR-H2)-(HC-FR3)-(CDR-H3)-(HC-FR4). 항체는 하기 구조를 갖는 가변 중쇄를 포함할 수 있다: (CDR-H1)-(HC-FR2)-(CDR-H2)-(HC-FR3)-(CDR-H3). 항체는 또한 하기 구조를 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다: (LC-FR1)-(CDR-L1)-(LC-FR2)-(CDR-L2)-(LC-FR3)-(CDR-L3)-(LC-FR4). 항체는 또한 하기 구조를 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다: (CDR-L1)-(LC-FR2)-(CDR-L2)-(LC-FR3)-(CDR-L3).

[0118] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는, (a) 서열번호 4의 가변 영역 중쇄 프레임워크 1(HC-FR1) 서열, (b) 서열번호 5의 HC-FR2 서열, (c) 서열번호 6의 HC-FR3 서열, (d) 서열번호 7의 HC-FR4 서열, (e) 서열번호 11의 가변 영역 경쇄 프레임워크 1(LC-FR1) 서열, (f) 서열번호 12의 LC-FR2 서열, (g) 서열번호 13의 LC-FR3 서열, 또는 (h) 서열번호 14의 LC-FR4 서열 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 (a) 서열번호 16, (b) 서열번호 24, 또는 (c) 서열번호 32의 가변 경쇄 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 (a) 서열번호 15 또는 서열번호 123; (b) 서열번호 25; 또는 (c) 서열번호 33의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는, (a) 서열번호 15 또는 서열번호 123의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 15 또는 서열번호 123의 가변 중쇄 서열; (b) 서열번호 24의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 25의 가변 중쇄 서열; 또는 (c) 서열번호 32의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 33의 가변 중쇄 서열을 포함한다.

[0119] 본 명세서에 사용된 용어 "불변 영역"은 적어도 3개의 불변 도메인을 포함하는 영역을 지칭한다. 용어 "중쇄 불변 영역" 또는 "불변 중쇄"는 적어도 3개의 중쇄 불변 도메인, CH1, CH2 및 CH3을 포함하는 영역을 지칭하기 위해 교환 가능하게 사용된다. 비제한적인 예시적 중쇄 불변 영역은 γ , δ , α , ϵ 및 μ 를 포함한다. 각 중쇄 불변 영역은 항체 아이소타입에 상응한다. 예를 들면, γ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgG 항체이고, δ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgD 항체이고, α 불변 영역을 포함하는 항체는 IgA 항체이고, μ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgM 항체이고, ϵ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgE 항체이다. 특정 아이소타입은 추가로 서브클래스로 세분화될 수 있다. 예를 들면, IgG 항체에는 IgG1(γ 1 불변 영역 포함), IgG2(γ 2 불변 영역 포함), IgG3(γ 3 불변 영역 포함) 및 IgG4(γ 4 불변 영역 포함) 항체가 포함되지만 이들로 한정되지 않고; IgA 항체에는 IgA1(α 1 불변 영역 포함) 및 IgA2(α 2 불변 영역 포함) 항체가 포함되지만 이들로 한정되지 않고; IgM 항체에는 IgM1 및 IgM2가 포함되지만 이들로 한정되지는 않는다. 용어 "경쇄 불변 영역" 또는 "불변 경쇄"는 경쇄 불변 도메인, CL을 포함하는 영역을 지칭하기 위해 교환 가능하게 사용된다. 비제한적인 예시적 경쇄 불변 영역은 λ 및 κ 를 포함한다. 도메인 내에서 기능을 변경하지 않는 결실 및 변경은, 달리 명기되지 않는 한, 용어 "불변 영역"의 범위에 포함된다. 개과, 고양이과 및 말과에는 IgG, IgA, IgD, IgE 및 IgM 등의 항체 부류가 있다. 개과 IgG 항체 부류에는 IgG-A, IgG-B, IgG-C 및 IgG-D가 있다. 고양이과 IgG 항체 부류에는 IgG1a, IgG1b 및 IgG2가 있다. 말과 IgG 항체 부류에는 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6 및 IgG7이 있다.

[0120] 용어 "키메라 항체" 또는 "키메라"는 중쇄 또는 경쇄의 일부가 특정 공급원 또는 종으로부터 유래하는 반면, 중쇄 또는 경쇄의 나머지의 적어도 일부가 상이한 공급원 또는 종으로부터 유래한다. 일부 실시형태에서, 키메라 항체는 제1 종(예: 마우스, 랫트, 시노물구스 원숭이 등)으로부터의 적어도 하나의 가변 영역 및 제2 종(예: 인간, 개, 고양이, 말과 등)으로부터의 적어도 하나의 불변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 키메라 항체는 적어도 하나의 마우스 가변 영역 및 적어도 하나의 개과 불변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 항체는 적어도 하나의 마우스 가변 영역 및 적어도 하나의 고양이과 불변 영역을 포

함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 항체의 모든 가변 영역은 제1 종으로부터 유래하고, 키메라 항체의 모든 불변 영역은 제2 종으로부터 유래한다. 일부 실시형태에서, 키메라 항체는 반려 동물로부터의 불변 중쇄 영역 또는 불변 경쇄 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 항체는 마우스 가변 중쇄 및 경쇄 및 반려 동물 불변 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 예를 들면, 키메라 항체는 마우스 가변 중쇄 및 경쇄 및 개과 불변 중쇄 및 경쇄를 포함할 수 있거나; 키메라 항체는 마우스 가변 중쇄 및 경쇄 및 고양이과 불변 중쇄 및 경쇄를 포함할 수 있거나; 또는 키메라 항체는 마우스 가변 중쇄 및 경쇄 및 말과 불변 중쇄 및 경쇄를 포함할 수 있다.

[0121] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는

[0122] a. (i) 서열번호 26의 경쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호 27의 중쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열; 또는

[0123] b. (i) 서열번호 30의 경쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호 31의 중쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열

[0124] 을 포함하는 키메라 항체를 포함한다.

[0125] "개과 키메라" 또는 "개과 키메라 항체"는 개로부터 유래하는 중쇄의 적어도 일부 또는 경쇄의 일부를 갖는 키메라 항체를 지칭한다. "고양이과 키메라" 또는 "고양이과 키메라 항체"는 고양이로부터 유래하는 중쇄의 적어도 일부 또는 경쇄의 일부를 갖는 키메라 항체를 지칭한다. "말과 키메라" 또는 "말과 키메라 항체"는 말로부터 유래하는 중쇄의 적어도 일부 또는 경쇄의 일부를 갖는 키메라 항체를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 개과 키메라 항체는 마우스 가변 중쇄 및 경쇄, 및 개과 불변 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 고양이과 키메라 항체는 마우스 가변 중쇄 및 경쇄, 및 고양이과 불변 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 말과 키메라 항체는 마우스 가변 중쇄 및 경쇄, 및 말과 불변 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 뮤린 가변 중쇄 프레임워크 영역(murine variable framework region) 또는 뮤린 가변 경쇄 프레임워크 영역을 포함하는 키메라 항체이다.

[0126] 본 명세서에서 사용되는 "개과 항체"는, 개과에서 생산되는 항체; 개과 면역글로불린 유전자를 포함하거나, 개과 면역글로불린 펩티드를 포함하는, 비-개과 동물에서 생산되는 항체; 또는 파지 디스플레이 등의 시험관내 방법을 사용하여 선택된 항체를 포함하고, 여기서 항체 레퍼토리는 개과 면역글로불린 서열에 기반한다. 용어 "개과 항체"는, 개과 서열인 서열의 속을 의미한다. 따라서, 이 용어는, 항체가 생성된 프로세스를 지정하는 것이 아니라, 관련되는 서열의 속을 지정한다.

[0127] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 IgG-A, IgG-B, IgG-C, 및 IgG-D 불변 영역으로부터 선택된 개과 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 개과 IgG-A, IgG-B, IgG-C, 또는 IgG-D 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 (a) 서열번호 17의 중쇄 아미노산 서열; (b) 서열번호 18의 중쇄 아미노산 서열; (c) 서열번호 19의 중쇄 아미노산 서열; 또는 d) 서열번호 20의 중쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0128] 본 명세서에서 사용되는 "고양이과 항체"는, 고양이과에서 생산되는 항체; 고양이과 면역글로불린 유전자를 포함하거나, 고양이과 면역글로불린 펩티드를 포함하는 비-고양이과 동물에서 생산된 항체; 또는 파지 디스플레이 등의 시험관내 방법을 사용하여 선택된 항체를 포함하고, 여기서 항체 레퍼토리는 고양이과 면역글로불린 서열에 기반한다. 용어 "고양이과 항체"는, 고양이과 서열인 서열의 속을 의미한다. 따라서, 이 용어는, 항체가 생성된 프로세스를 지정하는 것이 아니라, 관련되는 서열의 속을 지정한다.

[0129] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 IgG1, IgG2a 및 IgG2b 불변 영역으로부터 선택된 고양이과 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 고양이과 IgG1, IgG2a, 또는 IgG2b 항체이다.

[0130] 본 명세서에서 사용되는 "말과 항체"는, 말과에서 생산되는 항체; 말과 면역글로불린 유전자를 포함하거나, 말과 면역글로불린 펩티드를 포함하는 비-말과 동물에서 생성된 항체; 또는 파지 디스플레이 등의 시험관내 방법을 사용하여 선택된 항체를 포함하고, 여기서 항체 레퍼토리는 말과 면역글로불린 서열에 기반한다. 용어 "말과 항체"는, 말과 서열인 서열의 속을 의미한다. 따라서, 이 용어는, 항체가 생성된 프로세스를 지정하는 것이 아니라, 관련되는 서열의 속을 지정한다.

[0131] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6 및 IgG7 불변 영역으로부터 선택된 말과 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 말과 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6 및 IgG7 항체이다.

[0132] "개화된 항체"는, 비-개과 가변 영역의 일부의 적어도 하나의 아미노산이 개과 가변 영역의 상응하는 아미노산

으로 치환된 항체를 의미한다. 일부 실시형태에서, 개화된 항체는 적어도 하나의 개과 불변 영역(예를 들면, γ 불변 영역, α 불변 영역, δ 불변 영역, ϵ 불변 영역, μ 불변 영역 등) 또는 이의 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, 개화된 항체는 Fab, scFv, (Fab')₂ 등의 항체 단편이다. 용어 "개화된"은 또한, 키메라 면역글로불린, 면역글로불린 쇠, 또는 비-개과 면역글로불린의 최소 서열을 함유하는 이들의 단편(예: Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ 또는 항체의 다른 항원-결합 서열)인 비-개과(예를 들면, 무린) 항체의 형태를 의미한다. 개화된 항체는 수용자의 CDR로부터의 잔기가 목적하는 특이성, 친화도 및 용량을 갖는 마우스, 랫트 또는 래빗 등의 비-개과 중(공여자 항체)의 CDR로부터의 잔기에 의해 치환된 개과 면역글로불린(수용자 항체)을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 개과 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 상응하는 비-개과 잔기로 치환된다. 추가로, 개화된 항체는, 수용자 항체에서도 수입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서도 발견되지 않지만, 항체 성능을 추가로 개선하고 최적화하기 위해 포함되는 잔기를 포함할 수 있다.

[0133] 일부 실시형태에서, 마우스 가변 중쇄 또는 마우스 가변 경쇄의 일부에서 적어도 하나의 아미노산 잔기는 개과 가변 영역으로부터 상응하는 아미노산으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 변형된 쇠는 개과 불변 중쇄 또는 개과 불변 경쇄에 융합된다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 (a) 서열번호 15 또는 서열번호 123의 중쇄 서열, (b) 서열번호 17의 중쇄 서열, (c) 서열번호 18의 중쇄 서열, (d) 서열번호 19의 중쇄 서열, (e) 서열번호 20의 중쇄 서열, (f) 서열번호 16의 경쇄 서열, 또는 (g) 서열번호 21의 경쇄 서열을 포함하는 개화된 항체이다.

[0134] "고양이화 항체"는, 비-고양이과 가변 영역의 일부에서 적어도 하나의 아미노산이 고양이과 가변 영역으로부터의 상응하는 아미노산으로 치환되어 있는 항체를 의미한다. 일부 실시형태에서, 고양이화 항체는 적어도 하나의 고양이과 불변 영역(예를 들면, γ 불변 영역, α 불변 영역, δ 불변 영역, ϵ 불변 영역, μ 불변 영역 등) 또는 이의 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, 고양이화 항체는 Fab, scFv, (Fab')₂ 등의 항체 단편이다. 용어 "고양이화"는 또한, 키메라 면역글로불린, 면역글로불린 쇠, 또는 비-고양이과 면역글로불린의 최소 서열을 함유하는 이의 단편(예: Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ 또는 항체의 다른 항원-결합 서열)인 비-고양이과(예를 들면, 무린) 항체의 형태를 의미한다. 고양이화 항체는, 수용자의 CDR로부터의 잔기가 목적하는 특이성, 친화도 및 용량을 갖는 마우스, 랫트 또는 래빗 등의 비-고양이과 중(공여자 항체)의 CDR로부터의 잔기에 의해 치환되어 있는 고양이과 면역글로불린(수용자 항체)을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 고양이과 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 상응하는 비-고양이과 잔기로 치환된다. 추가로, 고양이화 항체는, 수용자 항체에서도 수입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서도 발견되지 않지만, 항체 성능을 추가로 개선하고 최적화하기 위해 포함되는 잔기를 포함할 수 있다.

[0135] 일부 실시형태에서, 마우스 가변 중쇄 또는 마우스 가변 경쇄의 일부에서 적어도 하나의 아미노산 잔기는 고양이과 가변 영역으로부터 상응하는 아미노산으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 변형된 쇠는 고양이과 불변 중쇄 또는 개과 불변 경쇄에 융합된다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 (a) 서열번호 32의 경쇄 서열, (b) 서열번호 34의 경쇄 서열, (c) 서열번호 33의 중쇄 서열, 또는 (d) 서열번호 35의 중쇄 서열을 포함하는 고양이화 항체이다.

[0136] "말화 항체"는 비-말과 가변 영역의 일부의 적어도 하나의 아미노산이 말과 가변 영역으로부터 상응하는 아미노산으로 치환된 항체를 의미한다. 일부 실시형태에서, 말화 항체는 적어도 하나의 말과 불변 영역(예를 들면, γ 불변 영역, α 불변 영역, δ 불변 영역, ϵ 불변 영역, μ 불변 영역 등) 또는 이의 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, 말화 항체는 Fab, scFv, (Fab')₂ 등의 항체 단편이다. 용어 "말화"는 또한 키메라 면역글로불린, 면역글로불린 쇠, 또는 비-말과 면역글로불린의 최소 서열을 함유하는 이의 단편(예: Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, 또는 항체의 기타 항원-결합 서열)인 비-말과(예를 들면, 무린) 항체의 형태를 의미한다. 말화 항체는, 수용자의 CDR로부터의 잔기가 목적하는 특이성, 친화성 및 용량을 갖는 마우스, 랫트 또는 래빗 등의 비-말과 중(공여자 항체)의 CDR로부터의 잔기에 의해 치환되어 있는 말과 면역글로불린(수용자 항체)을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 말과 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 상응하는 비-말과 잔기로 치환된다. 추가로, 말화 항체는, 수용자 항체에서도 또는 수입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서도 발견되지 않지만, 항체 성능을 추가로 개선하고 최적화하기 위해 포함되는 잔기를 포함할 수 있다.

[0137] 일부 실시형태에서, 마우스 가변 중쇄 또는 마우스 가변 경쇄의 일부에서 적어도 하나의 아미노산 잔기는 말과 가변 영역으로부터의 상응하는 아미노산으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 변형된 쇠는 말과 불변 중쇄 또는 개과 불변 경쇄에 융합된다.

- [0138] "단편 결정화가능한 폴리펩티드" 또는 "Fc 폴리펩티드"는 이펙터 분자 및 세포와 상호작용하는 항체 분자의 부분이다. 이것은 면역글로불린 중쇄의 C-말단 부분을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, Fc 폴리펩티드는 Fc 폴리펩티드 전체의 하나 이상의 생물학적 활성을 갖는 Fc 도메인의 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 폴리펩티드의 생물학적 활성은 FcRn에 결합하는 능력이다. 일부 실시형태에서, Fc 폴리펩티드의 생물학적 활성은 C1q에 결합하는 능력이다. 일부 실시형태에서, Fc 폴리펩티드의 생물학적 활성은 CD16에 결합하는 능력이다. 일부 실시형태에서, Fc 폴리펩티드의 생물학적 활성은 단백질 A에 결합하는 능력이다. Fc 폴리펩티드의 "이펙터 기능"은, 자극에 반응하여 임의의 항체에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 수행되는 작용 또는 활성이고, 보체 고정 및/또는 ADCC(항체 의존성 세포독성) 유도를 포함할 수 있다.
- [0139] 용어 "IgX Fc"는 Fc 영역이 특정 항체 아이소타입(예를 들면, IgG, IgA, IgD, IgE, IgM 등)으로부터 유래하는 것을 의미하고, 여기서 "X"는 항체 아이소타입을 나타낸다. 따라서, 「IgG Fc」는 γ 쇄의 Fc 영역을 나타내고, 「IgA Fc」는 α 쇄의 Fc 영역을 나타내고, 「IgD Fc」는 δ 쇄의 Fc 영역을 나타내고, 「IgE Fc」는 ϵ 쇄의 Fc 영역을 나타내고, "IgM Fc"는 μ 쇄의 Fc 영역 등을 나타낸다. 일부 실시형태에서, IgG Fc 영역은 CH1, 힌지, CH2, CH3, 및 CL1을 포함한다. "IgX-N-Fc"는 Fc 영역이 항체 아이소타입의 특정 서브클래스(개과 IgG 서브클래스 A, B, C 또는 D; 고양이과 IgG 서브클래스 1, 2a 또는 2b 등)로부터 유래하는 것을 나타내고, 여기서 「N」은 서브클래스를 나타낸다. 일부 실시형태에서, IgX Fc 또는 IgX-N-Fc 영역은 개, 고양이, 또는 말 등의 반려동물로부터 유래한다. 일부 실시형태에서, IgG Fc 영역은 IgG-A, IgG-B, IgG-C, 또는 IgG-D 등의 개과 γ 중쇄로부터 단리된다. 일부 경우에, IgG Fc 영역은 IgG1, IgG2a 또는 IgG2b 등의 고양이과 γ 중쇄로부터 단리된다. IgG-A, IgG-B, IgG-C 또는 IgG-D의 Fc 영역을 포함하는 항체는 재조합 생산 시스템에서 더 높은 발현 수준을 제공할 수 있다.
- [0140] 용어 "IgX Fc" 및 "IgX Fc 폴리펩티드"는, 달리 지시되지 않는 한, 야생형 IgX Fc 폴리펩티드 및 변이체 IgX Fc 폴리펩티드를 포함한다.
- [0141] "야생형"은 천연 발생 폴리펩티드의 돌연변이되지 않은 버전, 또는 이의 단편을 지칭한다. 야생형 폴리펩티드는 재조합에 의해 생산될 수 있다.
- [0142] 일부 실시형태에서, 야생형 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 90 또는 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0143] "변이체"는 단일 또는 복수의 비천연 아미노산의 치환, 결실 및/또는 부가에 의해 참조 폴리펩티드와 상이한 폴리펩티드이다. 일부 실시형태에서, 변이체는 참조 폴리펩티드(예를 들면, 야생형 폴리펩티드)의 적어도 하나의 생물학적 활성을 보유한다.
- [0144] 본 명세서에 사용된 "변이체 IgG Fc 폴리펩티드"는 단일 또는 복수의 아미노산 치환, 결실 및/또는 부가에 의해 참조 IgG Fc 폴리펩티드와는 상이하고, 참조 IgG Fc 폴리펩티드의 적어도 하나의 생물학적 활성을 실질적으로 보유하는 IgG Fc 폴리펩티드이다.
- [0145] 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 반려 동물 종의 변이체 IgG Fc 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 변이체 개과 IgG Fc 폴리펩티드 또는 고양이과 IgG Fc 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드(예를 들면, 변이 개과 IgG-A Fc 폴리펩티드, 변이체 개과 IgG-C Fc 폴리펩티드, 또는 변이체 개과 IgG-D Fc 폴리펩티드, 변이체 고양이과 IgG1a Fc 폴리펩티드, 변이체 고양이과 IgG1b Fc 폴리펩티드, 또는 변이체 고양이과 IgG2 Fc 폴리펩티드)는 참조(예를 들면, 야생형) 폴리펩티드가 실질적으로 결실되어 있는 활성을 갖는다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 변이체 개과 IgG-A Fc 폴리펩티드, 변이체 개과 IgG-C Fc 폴리펩티드, 또는 변이체 개과 IgG-D Fc 폴리펩티드는 단백질 A에 결합한다.
- [0146] 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 변형된 단백질 A 결합 친화성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 단백질 A에 대한 결합 친화성이 증가한다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 단백질 A 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제될 수 있다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 변형된 CD16 결합 친화성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 CD16에 대한 결합 친화성이 감소된다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc는 감소된 ADCC 면역 반응을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 변형된 C1q 결합 친화성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 C1q에 대한 결합 친화성이 감소된다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 보체 결합이 감소되었을 수 있다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc는 보체-매개 면역 반응이 감소될 수 있다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 변형된 FcRn 결합 친화성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 FcRn에 대한 결합 친화성이 증가한다.

- [0147] 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 변형된 신생아 수용체(FcRn) 결합 친화성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 낮은 pH 등에서 FcRn에 대한 결합 친화성이 증가한다.
- [0148] 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는, 약 5.0의 pH, 약 5.2의 pH, 약 5.5의 pH, 약 6.0의 pH, 약 6.2의 pH, 또는 약 6.5의 pH 등의 약 5.0 내지 약 6.5 범위의 pH에서 생물층 간섭법, 표면 플라즈몬 공명, 또는 임의의 단백질간 상호작용 도구에 의해 측정되는 바와 같이, 야생형 IgG Fc 폴리펩티드보다 높은 친화성으로 FcRn에 결합한다.
- [0149] 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는, 약 5.0의 pH, 약 5.5의 pH, 약 6.0의 pH, 또는 약 6.5의 pH 등의 약 5.0 내지 6.5 범위의 pH에서 생물층 간섭법, 표면 플라즈몬 공명, 또는 임의의 단백질간 상호작용 도구에 의해 측정되는 바와 같이, 5×10^{-6} M 미만, 1×10^{-6} M 미만, 5×10^{-7} M 미만, 1×10^{-7} M 미만, 5×10^{-8} M 미만, 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만, 5×10^{-11} M 미만, 1×10^{-11} M 미만, 5×10^{-12} M 미만 또는 1×10^{-12} M 미만의 해리 상수(Kd)로 FcRn에 결합한다.
- [0150] 일부 실시형태에서, 개과 IL31에 결합하는 장시간-작용성 단리된 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 혈청 반감기가 증가한다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 변이체 Fc 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 항-IL31 항체는 야생형 Fc 폴리펩티드를 포함하는 항체와 비교하여 증가된 혈청 반감기를 갖는다.
- [0151] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 야생형 Fc 폴리펩티드와 비교하여 증가된 친화성으로 FcRn에 결합할 수 있는 변이체 IgG Fc 폴리펩티드를 포함하고, 항체는 야생형 Fc 폴리펩티드를 포함하는 항-IL31 항체와 비교하여 증가된 혈청 반감기를 갖는다.
- [0152] 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 90의 위치 23에 상응하는 위치에 티로신 또는 페닐알라닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 90의 위치 82에 상응하는 위치에 티로신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 90의 위치 82에 상응하는 위치에 티로신 및 위치 207에 상응하는 위치에 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 90의 위치 82에 상응하는 위치에 티로신 및 위치 207에 상응하는 위치에 티로신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 90의 위치 207에 상응하는 위치에 티로신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 90의 위치 82에 상응하는 위치에 티로신 및 위치 207에 상응하는 위치에 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 90의 위치 82에 상응하는 위치에 티로신 및 위치 207에 상응하는 위치에 티로신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 90의 위치 207에 상응하는 위치에 티로신을 포함한다.
- [0153] 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 90의 위치 23에 티로신 또는 페닐알라닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 90의 위치 82에 티로신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 90의 위치 82에 티로신 및 위치 207에 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 90의 위치 82에 티로신 및 위치 207에 티로신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 90의 위치 207에 티로신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 90의 위치 82에 티로신 및 위치 207에 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 90의 위치 82에 티로신 및 위치 207에 티로신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 90의 위치 207에 티로신을 포함한다.
- [0154] 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드는 서열번호 94, 서열번호 95, 서열번호 96, 서열번호 97, 서열번호 98, 서열번호 99, 서열번호 100, 서열번호 101, 서열번호 102, 서열번호 103, 서열번호 104, 서열번호 105, 서열번호 106, 서열번호 107의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0155] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 본 명세서에 기재된 변이체 개과 IgG-A, IgG-B, IgG-C, 또는 IgG-D Fc 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 (a) 서열번호 96 또는 서열번호 97의 아미노산 서열을 포함하는 변이체 개과 IgG-A Fc 폴리펩티드; (b) 서열번호 94, 서열번호 95, 서열번호 100, 서열번호 101, 서열번호 102, 서열번호 103, 서열번호 104, 서열번호 105, 서열번호 106, 또는 서열번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드; 또는 (c) 서열번호 98 또는 서열번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 변이체 개과 IgG-D Fc 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 서열번호 105의 아미노산 서열을 포함하는 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 서열번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-

IL31 항체는 서열번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드를 포함한다.

- [0156] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 서열번호 108, 서열번호 109, 또는 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 서열번호 111, 서열번호 112, 서열번호 113, 서열번호 125, 서열번호 126, 또는 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 서열번호 114, 서열번호 115, 또는 서열번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 서열번호 117, 서열번호 118, 또는 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 서열번호 120, 서열번호 121, 또는 서열번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0157] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 a) 서열번호 108, 서열번호 109, 또는 서열번호 110의 중쇄 아미노산 서열; b) 서열번호 111, 서열번호 112, 서열번호 113, 서열번호 125, 서열번호 126, 또는 서열번호 127의 중쇄 아미노산 서열; c) 서열번호 114, 서열번호 115, 또는 서열번호 116의 중쇄 아미노산 서열; d) 서열번호 117, 서열번호 118, 또는 서열번호 119의 중쇄 아미노산 서열; 또는 e) 서열번호 120, 서열번호 121, 또는 서열번호 122의 중쇄 아미노산 서열을 포함한다.
- [0158] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 (i) 서열번호 26의 경쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호 108, 서열번호 109, 또는 서열번호 110의 중쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열을 포함한다.
- [0159] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 (i) 서열번호 21의 경쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호 111, 서열번호 112, 서열번호 113, 서열번호 125, 서열번호 126, 또는 서열번호 127의 중쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열을 포함한다.
- [0160] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 (i) 서열번호 37의 경쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호 114, 서열번호 115, 또는 서열번호 116의 중쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열을 포함한다.
- [0161] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 (i) 서열번호 38의 경쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호 117, 서열번호 118, 서열번호 119의 중쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열을 포함한다.
- [0162] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 (i) 서열번호 39의 경쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호 120, 서열번호 121, 또는 서열번호 122의 중쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열을 포함한다.
- [0163] 용어 "친화성"은 분자의 단일 결합 부위(예: 항체)와 이의 결합 파트너(예: 항원) 사이의 비공유 상호작용의 합계의 강도를 의미한다. 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화성은 일반적으로 해리 상수(K_D)로 나타낼 수 있다. 친화성은, 예를 들면, 면역블롯, ELISA KD, KinEx A, 생물층 간섭법(BLI) 또는 표면 플라즈몬 공명 장치 등의 당해 기술분야에 공지된 일반적 방법에 의해 측정될 수 있다.
- [0164] 용어 " K_D ", " K_d ", " K_d " 또는 " K_d 값"은 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 지칭하기 위해 교환 가능하게 사용된다. 일부 실시형태에서, 항체의 K_d 는 공급자의 지시에 따라 Octet[®] 시스템(Pall ForteBio LLC, Fremont, CA) 등의 바이오센서를 사용하는 생물층 간섭법 검정을 사용함으로써 측정된다. 간단히 말해서, 비오티ن화된 항원은 센서 칩에 결합되고, 항체의 결합은 90초 동안 모니터링되고, 해리는 600초 동안 모니터링된다. 희석 및 결합 단계를 위한 완충액은 20mM 인산염, 150mM NaCl, pH 7.2이다. 임의의 드리프트를 수정하기 위해, 완충액 전용 공백 곡선을 차감한다. 데이터는 ForteBio 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 2:1 결합 모델에 적합시키고, 결합 속도 상수(k_{on}), 해리 속도 상수(k_{off}) 및 K_d 를 결정한다. 평형 해리 상수(K_d)는 k_{off}/k_{on} 의 비율로서 계산된다. 용어 " k_{on} "은 항원에 대한 항체의 회합에 대한 속도 상수를 지칭하고, 용어 " k_{off} "는 항체/항원 복합체로부터 항체의 해리에 대한 속도 상수를 지칭한다.
- [0165] 항원 또는 에피토프에 "결합한다"는 용어는 당해 기술분야에 공지된 용어이고, 이러한 결합을 결정하는 방법도 당해 기술분야에 공지되어 있다. 분자는 특정 세포 또는 물질에 대해 반응, 회합 또는 친화성을 갖고, 반응, 회합 또는 친화성은, 예를 들면, 면역블롯, ELISA KD, KinEx A, 생물층 간섭법(BLI), 표면 플라즈몬 공명 장치 등의 당해 기술분야에 공지된 하나 이상의 방법에 의해 검출될 수 있는 경우, "결합"을 나타낸다고 한다.

- [0166] "표면 플라즈몬 공명"은, 예를 들면, BIAcore™ 시스템(BIAcore International AB, a GE Healthcare company, Uppsala, Sweden and Piscataway, NJ)을 사용하여, 바이오센서 매트릭스 내의 단백질 농도의 변화를 검출함으로써 실시간 생체특이적 상호작용의 분석을 가능하게 하는 광학 현상을 의미한다. 추가의 상세에 대해서는 문헌 [참조: Jonsson et al. (1993) Ann. Biol. Clin. 51:19-26]을 참조한다.
- [0167] "생물층 간섭법"은 바이오센서 칩 상의 고정된 단백질 층과 내부 참조층으로부터 반사된 광의 간섭 패턴을 분석하는 광학 분석 기술을 지칭한다. 바이오센서 칩에 결합된 분자 수의 변화는 실시간으로 측정할 수 있는 간섭 패턴의 변화를 유발한다. 생물층 간섭계를 위한 비제한적 예시적 장치는 Octet® 시스템(Pall ForteBio LLC)이다. 예를 들면, 문헌[참조: Abdiche et al., 2008, Anal. Biochem. 377: 209-277]을 참조한다.
- [0168] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는, 생물층 간섭법에 의해 측정하여, 5×10^{-6} M 미만, 1×10^{-6} M 미만, 5×10^{-7} M 미만, 1×10^{-7} M 미만, 5×10^{-8} M 미만, 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만, 5×10^{-11} M 미만, 1×10^{-11} M 미만, 5×10^{-12} M 미만 또는 1×10^{-12} M 미만의 해리 상수(Kd)로 개과 IL31, 고양이과 IL31, 또는 말과 IL31에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는, 생물층 간섭법에 의해 측정하여, 5×10^{-6} M 내지 1×10^{-6} M, 5×10^{-6} M 내지 5×10^{-7} M, 5×10^{-6} M 내지 1×10^{-7} M, 5×10^{-6} M 내지 5×10^{-8} M, 5×10^{-6} M 내지 1×10^{-8} M, 5×10^{-6} M 내지 5×10^{-9} M, 5×10^{-6} M 내지 1×10^{-9} M, 5×10^{-6} M 내지 5×10^{-10} M, 5×10^{-6} M 내지 1×10^{-10} M, 5×10^{-6} M 내지 5×10^{-11} M, 5×10^{-6} M 내지 1×10^{-11} M, 5×10^{-6} M 내지 5×10^{-12} M, 5×10^{-6} M 내지 1×10^{-12} M, 1×10^{-6} M 내지 5×10^{-7} M, 1×10^{-6} M 내지 1×10^{-7} M, 1×10^{-6} M 내지 5×10^{-8} M, 1×10^{-6} M 내지 1×10^{-8} M, 1×10^{-6} M 내지 5×10^{-9} M, 1×10^{-6} M 및 1×10^{-9} M, 1×10^{-6} M 내지 5×10^{-10} M, 1×10^{-6} M 내지 1×10^{-10} M, 1×10^{-6} M 내지 5×10^{-11} M, 1×10^{-6} M 내지 1×10^{-11} M, 1×10^{-6} M 내지 5×10^{-12} M, 1×10^{-6} M 내지 1×10^{-12} M, 5×10^{-7} M 내지 1×10^{-7} M, 5×10^{-7} M 내지 5×10^{-8} M, 5×10^{-7} M 내지 1×10^{-8} M, 5×10^{-7} M 내지 5×10^{-9} M, 5×10^{-7} M 내지 1×10^{-9} M, 5×10^{-7} M 내지 5×10^{-10} M, 5×10^{-7} M 내지 1×10^{-10} M, 5×10^{-7} M 내지 5×10^{-11} M, 5×10^{-7} M 내지 1×10^{-11} M, 5×10^{-7} M 내지 5×10^{-12} M, 5×10^{-7} M 내지 1×10^{-12} M, 1×10^{-7} M 내지 5×10^{-8} M, 1×10^{-7} M 내지 1×10^{-8} M, 1×10^{-7} M 내지 5×10^{-9} M, 1×10^{-7} M 내지 1×10^{-9} M, 1×10^{-7} M 내지 5×10^{-10} M, 1×10^{-7} M 내지 1×10^{-10} M, 1×10^{-7} M 내지 5×10^{-11} M, 1×10^{-7} M 내지 1×10^{-11} M, 1×10^{-7} M 내지 5×10^{-12} M, 1×10^{-7} M 내지 1×10^{-12} M, 5×10^{-8} M 내지 1×10^{-8} M, 5×10^{-8} M 내지 5×10^{-9} M, 5×10^{-8} M 내지 1×10^{-9} M, 5×10^{-8} M 내지 5×10^{-10} M, 5×10^{-8} M 내지 1×10^{-10} M, 5×10^{-8} M 내지 5×10^{-11} M, 5×10^{-8} M 내지 1×10^{-11} M, 5×10^{-8} M 내지 5×10^{-12} M, 5×10^{-8} M 내지 1×10^{-12} M, 1×10^{-8} M 내지 5×10^{-9} M, 1×10^{-8} M 내지 1×10^{-9} M, 1×10^{-8} M 내지 5×10^{-10} M, 1×10^{-8} M 내지 1×10^{-10} M, 1×10^{-8} M 내지 5×10^{-11} M, 1×10^{-8} M 내지 1×10^{-11} M, 1×10^{-8} M 내지 5×10^{-12} M, 1×10^{-8} M 내지 1×10^{-12} M, 5×10^{-9} M 내지 1×10^{-9} M, 5×10^{-9} M 내지 5×10^{-10} M, 5×10^{-9} M 내지 1×10^{-10} M, 5×10^{-9} M 내지 5×10^{-11} M, 5×10^{-9} M 내지 1×10^{-11} M, 5×10^{-9} M 내지 5×10^{-12} M, 5×10^{-9} M 내지 1×10^{-12} M, 1×10^{-9} M 내지 5×10^{-10} M, 1×10^{-9} M 내지 1×10^{-10} M, 1×10^{-9} M 내지 5×10^{-11} M, 1×10^{-9} M 내지 1×10^{-11} M, 1×10^{-9} M 내지 5×10^{-12} M, 1×10^{-9} M 내지 1×10^{-12} M, 5×10^{-10} M 내지 1×10^{-10} M, 5×10^{-10} M 내지 5×10^{-11} M, 5×10^{-10} M 내지 1×10^{-11} M, 5×10^{-10} M 내지 5×10^{-12} M, 5×10^{-10} M 내지 1×10^{-12} M, 1×10^{-10} M 내지 5×10^{-11} M, 1×10^{-10} M 내지 1×10^{-11} M, 1×10^{-10} M 내지 5×10^{-12} M, 1×10^{-10} M 내지 1×10^{-12} M, 5×10^{-11} M 내지 1×10^{-12} M, 5×10^{-11} M 내지 5×10^{-12} M, 5×10^{-11} M 내지 1×10^{-12} M, 1×10^{-11} M 내지 5×10^{-12} M 또는 1×10^{-11} M 내지 1×10^{-12} M의 해리 상수(Kd)로 개과 IL31, 고양이과 IL31, 또는 말과 IL31에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는, 면역블롯 분석에 의해 결정된 바와 같이, 개과 IL31, 고양이과 IL31, 또는 말과 IL31에 결합한다.
- [0169] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 면역블롯 분석 및/또는 생물층 간섭법에 의해 결정되는 바와 같이 인간 IL31에 결합하지 않는다.
- [0170] 일부 실시형태에서, IL31에 대한 결합에 대해 본 명세서에 기재된 항-IL31 항체(M14, M18, M19, 또는 M87 등)와 경쟁하는 항-IL31 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 임의의 항체와의 결합과 경쟁하는

항체를 생성 또는 사용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 개과 IL31 또는 고양이과 IL31에 대한 결합에서 모노클로날 M14 항체와 경쟁하는 항-IL31 항체가 제공된다.

[0171] "증가" 또는 "보다 큰"은 참조와 비교한 증가를 의미한다. 일부 실시형태에서, "증가된" 또는 "보다 큰"은, 참조 값과 비교하여, 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 100% 이상, 약 125% 이상, 약 150% 이상, 약 200% 이상, 또는 약 300% 이상의 전체적 증가를 야기하는 능력을 의미한다. 일부 실시형태에서, "증가" 또는 "보다 큰"은, 참조 값과 비교하여, 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 20%, 약 50% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 70%의 전체적 증가를 유발하는 능력을 의미한다.

[0172] 일부 실시형태에서, 변이체 IgG Fc 폴리펩티드 등의 변이체 Fc 폴리펩티드는, 참조 Fc 폴리펩티드와 비교하여, 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 100% 이상, 약 125% 이상, 약 150% 이상, 약 200% 이상의 증가된 친화성으로 FcRn 또는 FcRn/B2M에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 변이체 Fc 폴리펩티드는, 참조 Fc 폴리펩티드와 비교하여, 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 20%, 약 50% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 70%의 증가된 친화성으로 FcRn 또는 FcRn/B2M에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 참조 Fc 폴리펩티드는 야생형 Fc 폴리펩티드이다. 일부 실시형태에서, Fc 폴리펩티드는 상이한 변이체 Fc 폴리펩티드이다. 일부 실시형태에서, 친화성은 약 5.0 내지 약 6.5 범위의 pH에서 생물층 간섭법에 의해 측정된다.

[0173] 일부 실시형태에서, 반감기, T_{max}, C_{max} 및 곡선하 면적(AUC)을 포함하는 임의의 수의 약물동태 파라미터를 결정하기 위해, 약물동태 분석이 수행된다. 예를 들면, 동물에게 본 명세서에 기재된 항-IL31 항체를 투여하고, 상이한 시간 간격(예를 들면, 주사 전 및/또는 투여 후 0.5, 1, 6, 24, 48, 72, 168, 216 및/또는 336시간에서)에서 혈청 샘플을 채취할 수 있다. 혈청 샘플 중의 항체 농도는, 예를 들면, ELISA에 의해 결정될 수 있다.

[0174] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는, 참조 항-IL31 항체와 비교하여, 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 100% 이상, 약 125% 이상, 약 150% 이상, 약 200% 이상, 약 250% 이상 또는 약 300% 이상의 혈청 반감기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는, 참조 항-IL31 항체와 비교하여, 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 20%, 약 50% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 70%의 혈청 반감기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는, 참조 항-IL31 항체와 비교하여, 약 1.5배 이상, 약 2배 이상, 약 3배 이상의 혈청 반감기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는, 참조 항-IL31 항체와 비교하여, 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 20%, 약 50% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 70%, 약 200% 내지 약 300% 이상의 혈청 반감기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 참조 항-IL31 항체는 야생형 Fc 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 폴리펩티드는 상이한 변이체 Fc 폴리펩티드이다.

[0175] "변이체"는, 서열을 정렬하고, 필요한 경우, 갭을 도입하여 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성한 후, 천연 서열 폴리펩티드와 적어도 약 50%의 아미노산 서열 동일성을 갖고, 서열 동일성의 일부로서 보존적 치환을 고려하지 않는 생물학적 활성 폴리펩티드를 의미한다. 이러한 변이체는, 예를 들면, 폴리펩티드의 N- 또는 C-말단에서 하나 이상의 아미노산 잔기가 부가, 결실된 폴리펩티드를 포함한다.

[0176] 일부 실시형태에서, 변이체는 천연 서열 폴리펩티드와 적어도 약 50%의 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 60%의 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 65%의 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 70%의 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 75%의 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 80%의 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 85%의 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 90%의 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

[0177] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 펩티드, 폴리펩티드, 또는 항체 서열과 관련하여 "퍼센트(%) 아미노산 서열 동일성" 및 "상동성"은, 서열을 정렬시키고, 필요한 경우, 갭을 도입하여 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하고, 서열 동일성의 일부로서 보존적 치환을 고려하지 않는, 특정 펩티드 또는 폴리펩티드 서열 중의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열 중의 아미노산 잔기의 백분율로서 정의된다. 아미노산 서열 동일성 백분율을 결정하기 위한 정렬은, 예를 들면, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 MEGALINE™(DNASTAR) 소프트웨어 등의 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여, 당업자의 범위 내에 있는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당업자는, 비교되는 서열의 전체 길이에 걸쳐 최대 정렬을 달성하기 위해 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 정렬을 측정하기 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다.

[0178] 아미노산 치환에는, 폴리펩티드 중의 1개의 아미노산을 다른 아미노산으로 치환하는 것이 포함되지만 이들로 한

정되지 않는다. 예시적 치환은 표 2에 제시되어 있다. 아미노산 치환을 목적하는 항체에 도입하고, 생성물을 목적하는 활성, 예를 들면, 항원 결합의 보유/개선, 면역원성의 감소, 또는 ADCC 또는 CDC의 개선에 대해 스크리닝할 수 있다.

표 2

[0179]

원래 잔기	예시적 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln; His; Asp; Lys; Arg
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn; Glu
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신
Leu (L)	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val; Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신

[0180]

아미노산은 일반적 측쇄의 특성에 따라 그룹화될 수 있다.

[0181]

(1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile.

[0182]

(2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln.

[0183]

(3) 산성: Asp, Glu;

[0184]

(4) 염기성: His, Lys, Arg;

[0185]

(5) 측쇄의 방향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro.

[0186]

(6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0187]

비보존적 치환에는 이러한 클래스의 1개 멤버를 다른 클래스로 교환해야 한다.

[0188]

일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서

[0189]

a. 중쇄는, 서열번호 1의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 이상의 서열 동일성, 적어도 90%의 서열 동일성, 적어도 95%의 서열 동일성 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 CDR-H1 서열, 서열번호 2, 서열번호 62, 서열번호 89, 또는 서열번호 87의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 서열 동일성, 적어도 90%의 서열 동일성, 적어도 95%의 서열 동일성, 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 CDR-H2; 및 서열번호 3의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 서열 동일성, 적어도 90%의 서열 동일성, 적어도 95%의 서열 동일성, 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 CDR-H3 서열을 포함하고,

[0190]

b. 경쇄는, 서열번호 8 또는 서열번호 63의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 서열 동일성, 적어도 90%의 서열 동일성, 적어도 95%의 서열 동일성, 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 CDR-L1 서열; 서열번호 9의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 서열 동일성, 적어도 90%의 서열 동일성, 적어도 95%의 서열 동일성, 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 CDR-L2 서열; 및 서열번호 10의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 서열 동일성, 적어도 90%의 서열 동일성, 적어도 95%의 서열 동일성, 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 CDR-L3 서열을 포함한다.

- [0191] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 하기의 중쇄 및 경쇄를 포함한다:
- [0192] a. (i) 서열번호 24의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; (ii) 서열번호 25의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 경쇄 서열 및 (ii)에서와 같은 가변 중쇄 서열; 또는
- [0193] b. (i) 서열번호 16의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; (ii) 서열번호 15 또는 서열번호 123의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 경쇄 서열 및 (ii)에서와 같은 가변 중쇄 서열; 또는
- [0194] c. (i) 서열번호 32의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; (ii) 서열번호 33의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 경쇄 서열 및 (ii)에서와 같은 가변 중쇄 서열; 또는
- [0195] d. (i) 서열번호 64의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; (ii) 서열번호 67의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 경쇄 서열 및 (ii)에서와 같은 가변 중쇄 서열; 또는
- [0196] e. (i) 서열번호 65의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; (ii) 서열번호 68의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 경쇄 서열 및 (ii)에서와 같은 가변 중쇄 서열; 또는
- [0197] f. (i) 서열번호 66의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; (ii) 서열번호 69의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 경쇄 서열 및 (ii)에서와 같은 가변 중쇄 서열.
- [0198] 용어 "백터"는, 클로닝된 폴리뉴클레오티드 또는 숙주 세포에서 증식될 수 있는 폴리뉴클레오티드를 함유하도록 조작될 수 있는 폴리뉴클레오티드를 설명하기 위해 사용된다. 백터는 하기 요소 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 복제 기점, 목적 폴리펩티드의 발현을 조절하는 하나 이상의 조절 서열(예: 프로모터 또는 인핸서), 또는 하나 이상의 선택가능한 마커 유전자(예를 들면, 항생제 내성 유전자 및 비색 분석에 사용될 수 있는 유전자, 예를 들면, β -갈락토시다제). 용어 "발현 백터"는 숙주 세포에서 목적 폴리펩티드를 발현하기 위해 사용되는 백터를 지칭한다.
- [0199] "숙주 세포"는 백터 또는 단리된 폴리뉴클레오티드의 수용자일 수 있거나 수용자였던 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 원핵 세포 또는 진핵 세포일 수 있다. 예시적 진핵 세포는 영장류 또는 비영장류 동물 세포 등의 포유동물 세포; 효모 등의 진균 세포; 식물 세포; 및 곤충 세포를 포함한다. 비제한적인 예시적 포유동물 세포에는 NSO 세포, PER.C6[®] 세포(Crucell), 293 세포 및 CHO 세포, 및 이들의 유도체, 예컨대, 293-6E, DG44, CHO-S 및 CHO-K 세포가 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 숙주 세포는 단일 숙주 세포의 자손을 포함하고, 자손은 자연적, 우발적 또는 고의적 돌연변이로 인해 원래의 모 세포와 반드시 완전히 동일하지 않을 수 있다(형태 또는 게놈 DNA 보체에서). 숙주 세포는 본 명세서에 제공된 아미노산 서열(들)을 코딩하는 폴리뉴클레오티드(들)로 생체내 형질감염된 세포를 포함한다.
- [0200] 본 명세서에 사용된 용어 "단리된"은, 그것이 자연에서 전형적으로 발견되거나 생성되는 성분의 적어도 일부로부터 분리된 분자를 지칭한다. 예를 들면, 폴리펩티드는, 그것이 생산된 세포의 성분 중 적어도 일부로부터 분리되는 경우, "단리된" 것으로 지칭된다. 폴리펩티드가 발현 후에 세포에 의해 분비되는 경우, 폴리펩티드를 함유하는 상청액을, 폴리펩티드를 생성한 세포로부터 물리적으로 분리하는 것은 폴리펩티드를 "단리"하는 것으로 간주된다. 유사하게는, 폴리뉴클레오티드는 그것이 통상 자연에서 발견되는 더 큰 폴리뉴클레오티드(예를 들면, 게놈 DNA 또는 DNA 폴리뉴클레오티드의 경우의 미토콘드리아 DNA 등)의 일부가 아닌 경우에 또는, 예를 들면, RNA 폴리뉴클레오티드의 경우, 그것이 생성된 세포의 성분 중의 적어도 일부로부터 분리된 경우에 "단리된" 것으로 지칭된다. 따라서, 숙주 세포 내부의 백터에 포함된 DNA 폴리뉴클레오티드는 "단리된"이라고 지칭할 수 있

다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는, 크기 배제 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 단백질 A 컬럼 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피 및 CHT 크로마토그래피 등의 크로마토그래피를 사용하여 정제된다.

[0201] 용어 "반려 동물 종"은 인간의 반려가 되기에 적합한 동물을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 반려 동물 종은 개과, 고양이과, 개, 고양이, 말, 래빗, 흰족제비, 기니 피그, 설치류 등의 소형 포유동물이다. 일부 실시형태에서, 반려 동물 종은 말, 소, 돼지 등의 농장 동물이다.

[0202] 용어 "IL31 신호전달 기능"은, IL31이 이의 수용체 또는 수용체 복합체에 결합할 때에 발생하는 하류 활성 중 어느 하나 또는 조합을 지칭한다. 일부 실시형태에서, IL31 신호전달 기능에는 야누스 키나제(Jak) 1 또는 Jak2 신호전달 분자의 활성화가 포함된다. 일부 실시형태에서, IL31 신호전달 기능에는 STAT-3 또는 STAT-5 단백질의 인산화가 포함된다. 일부 실시형태에서, IL31 신호전달 기능에는 ERK1/2 MAP 키나제 신호전달 경로를 활성화시키는 것이 포함된다. 일부 실시형태에서, IL31 신호전달 기능에는 PI3K/AKT 신호전달 경로를 활성화시키는 것이 포함된다. 일부 실시형태에서, IL31 신호전달 기능에는 Jak1/2 신호전달 경로를 활성화시키는 것이 포함된다.

[0203] "STAT 인산화"는 인산화에 의한 STAT 단백질의 발현 후 변형을 의미한다. 예를 들면, "STAT-3 인산화"는 STAT-3의 인산화를 지칭하고, "STAT-5 인산화"는 STAT-5의 인산화를 지칭한다. 일부 실시형태에서, STAT-3의 인산화는 면역-블롯 분석에 의해 측정된다. 예를 들면, 세포(예: 개과 단핵구 DH82 세포)는, 15% 열-불 활성화 태소 혈?, 2mmol/L GlutaMax, 1mmol/L 나트륨 피루베이트 및 10ng/mL 개과 인터페론- γ (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)를 함유하는 성장 배지(예를 들면, MEM, Life Technologies[®])에서 웰당 1×10^5 세포의 밀도로 본 명세서에 기재된 항-IL31 항체의 존재하에 24시간 동안 37°C에서 96-웰 세포 배양 플레이트에 플레이팅한다. 항-인산화 STAT-3 및 항-STAT-3 항체(R & D Systems)를 사용한 세포 용해물의 면역-블롯 분석을 사용하여, 인산화 STAT-3 및 비-인산화 STAT-3의 농도를 서로 검출하고, 베타-액틴 대조군과 비교했다. 면역블롯에 의해 정성적으로 또는 정량적으로 단백질의 농도를 결정하는 방법은 당업자에게 이해된다. 일부 실시형태에서, 상대 농도는 면역블롯의 육안 검사에 의한 정성적으로 결정된다. 일부 실시형태에서, 인산화 STAT-3 및 비-인산화 STAT-3의 농도는, 면역블롯을 디지털 이미징하고, 밴드의 강도를 결정하고, 공지된 농도의 STAT-3 단백질의 선형 표준 곡선을 사용하여, 샘플 중의 인산화 또는 비-인산화 STAT-3의 농도를 역산함으로써 정량적으로 결정된다.

[0204] "감소하다" 또는 "억제하다"는, 참조와 비교하여, 활동, 기능 또는 양을 저하, 감소 또는 저지시키는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, "감소하다" 또는 "억제하다"는 20% 이상의 전체적 감소를 야기하는 능력을 의미한다. 일부 실시형태에서, "감소하다" 또는 "억제하다"는 50% 이상의 전체적 감소를 야기하는 능력을 의미한다. 일부 실시형태에서, "감소하다" 또는 "억제하다"는 75%, 85%, 90%, 95% 또는 그 이상의 전체적 감소를 야기하는 능력을 의미한다. 일부 실시형태에서, 상기 언급된 양은, 동일한 기간에 걸쳐 대조군 용량(예: 위약)과 비교하여, 일정 기간에 걸쳐 억제되거나 감소된다. 본 명세서에서 사용된 "참조"는 비교 목적으로 사용되는 임의의 샘플, 표준 또는 수준을 지칭한다. 참조는 건강한 샘플 또는 발병되지 않은 샘플로부터 취득할 수 있다. 일부 예에서, 참조는 반려 동물의 발병되지 않은 또는 치료되지 않은 샘플로부터 취득된다. 일부 예에서, 참조는 특정 종의 하나 이상의 건강한 동물로부터 취득되고, 이는 시험 또는 치료되는 동물은 아니다.

[0205] 본 명세서에 사용된 용어 "실질적으로 감소된"은 수치와 참조 수치 사이의 충분히 높은 수준의 감소를 나타내고, 당업자는 2개 수치 사이의 차이를 상기 수치에 의해 측정된 생물학적 특성의 맥락에서 통계적으로 유의한 것으로 간주할 수 있다. 일부 실시형태에서, 실질적으로 감소된 수치는, 참조 수치와 비교하여, 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 중의 어느 하나보다 대폭 감소된다.

[0206] 일부 실시형태에서, IL31 항체는, STAT-3 인산화의 감소에 의해 측정된 바와 같이, 항체의 부재하에 IL31 신호전달 기능과 비교하여, 반려 동물 중에서 IL31 신호전달 기능을 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, IL31 신호전달 기능의 감소 또는 STAT-3 인산화의 감소는 10% 내지 15%, 10% 내지 20%, 10% 내지 25%, 10% 내지 30%, 10% 내지 35%, 10% 내지 40%, 10% 내지 45%, 10% 내지 50%, 10% 내지 60%, 10% 내지 70%, 10% 내지 80%, 10% 내지 90%, 10% 내지 100%, 15% 내지 20%, 15% 내지 25%, 15% 내지 30%, 15% 내지 35%, 15% 내지 40%, 15% 내지 45%, 15% 내지 50%, 15% 내지 60%, 15% 내지 70%, 15% 내지 80%, 15% 내지 90%, 15% 내지 100%, 20% 내지 25%, 20% 내지 30%, 20% 내지 35%, 20% 내지 40%, 20% 내지 45%, 20% 내지 50%, 20% 내지 60%, 20% 내지 70%, 20% 내지 80%, 20% 내지 90%, 20% 내지 100%, 25% 내지 30%, 25% 내지 35%, 25% 내지 40%, 25% 내지 45%, 25% 내지 50%, 25% 내지 60%, 25% 내지 70%, 25% 내지 80%, 25% 내지 90%, 25% 내지 100%, 30% 내지 35%, 30% 내지 40%, 30% 내지 45%, 30% 내지 50%,

30% 내지 60%, 30% 내지 70%, 30% 내지 80%, 30% 내지 90%, 30% 내지 100%, 35% 내지 40%, 35% 내지 45%, 35% 내지 50%, 35% 내지 60%, 35% 내지 70%, 35% 내지 80%, 35% 내지 90%, 35% 내지 100%, 40% 내지 45%, 40% 내지 50%, 40% 내지 60%, 40% 내지 70%, 40% 내지 80%, 40% 내지 90%, 40% 내지 100%, 45% 내지 50%, 45% 내지 60%, 45% 내지 70%, 45% 내지 80%, 45% 내지 90%, 45% 내지 100%, 50% 내지 60%, 50% 내지 70%, 50% 내지 80%, 50% 내지 90%, 50% 내지 100%, 60% 내지 70%, 60% 내지 80%, 60% 내지 90%, 60% 내지 100%, 70% 내지 80%, 70% 내지 90%, 70% 내지 100%, 80% 내지 90%, 80% 내지 100% 또는 90% 내지 100%이다.

[0207] **약제학적 조성물**

[0208] 용어 "약제학적 제형" 및 "약제학적 조성물"은 활성 성분(들)의 생물학적 활성이 유효하도록 하는 형태이고, 제형이 투여되는 대상체에 대해 용인할 수 없을 정도로 독성이 있는 추가 성분을 포함하지 않는 제형을 지칭한다.

[0209] "약제학적으로 허용되는 담체"는, 대상체에게 투여하기 위한 "약제학적 조성물"을 함께 포함하는 치료제와 함께 사용하기 위한 당업계에서 통상적인 무독성 고체, 반고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질, 제형 보조제 또는 담체를 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 담체는 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에 대해 무독성이고, 제형의 다른 성분과 양립할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 사용되는 제형에 적합하다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예에는 알루미나; 알루미늄 스테아레이트; 레시틴; 인간 혈청 알부민, 개과 또는 기타 동물 알부민 등의 혈청 단백질; 포스페이트, 시트레이트, 트로메타민 또는 HEPES 완충제 등의 완충제; 글리신; 소르브산; 소르빈산 칼륨; 포화 식물성 지방산의 부분적 글리세라이드 혼합물; 물; 황산프로타민, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드성 실리카 또는 삼규산마그네슘 등의 염 또는 전해질; 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스계 물질; 폴리에틸렌 글리콜; 수크로스; 만니톨; 또는 아르기닌을 포함하지만 이들로 한정되지 않는 아미노산이 포함된다.

[0210] 약제학적 조성물은 동결건조된 형태로 보관될 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 제조 프로세스는 동결건조 단계를 포함한다. 이어서, 동결건조된 조성물은, 개, 고양이 또는 말에 투여하기 전에, 전형적으로 비경구 투여에 적합한 수성 조성물로서 재조제될 수 있다. 다른 실시형태에서, 특히 항체가 열적 및 산화적 변성에 대해 매우 안정한 경우, 약제학적 조성물은 액체로서, 즉 수성 조성물로서 보존될 수 있고, 이는 개, 고양이 또는 말에게 직접 또는 적절한 희석과 함께 투여될 수 있다. 동결건조된 조성물은 멸균된 주사용수(WFI)로 재구성할 수 있다. 항균제(예를 들면, 벤질 알코올) 등의 정균제가 포함될 수 있다. 따라서, 본 발명은 고체 또는 액체 형태의 약제학적 조성물을 제공한다.

[0211] 약제학적 조성물의 pH는, 투여되는 경우, 약 pH 5 내지 약 pH 8의 범위일 수 있다. 본 발명의 조성물은 각각이 치료 목적으로 사용되는 경우 멸균된다. 멸균은 멸균 여과막(예를 들면, 0.2 마이크론 막)에 의한 여과를 포함하여 당해 기술분야에 공지된 임의의 몇몇 수단에 의해 달성될 수 있다. 살균제는 항균제의 존재 또는 부재하에 유지할 수 있다.

[0212] 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 약제학적 조성물은 5.0 내지 6.2, 5.0 내지 6.0, 또는 5.3 내지 5.7의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 약제학적 조성물은 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1 또는 6.2의 pH를 갖는다.

[0213] 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 약제학적 조성물은 L-히스티딘, 염화나트륨 및 폴리소르베이트 80을 포함한다.

[0214] 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 약제학적 조성물은 80nM 내지 200nM, 100nM 내지 180nM, 100nM 내지 175nM, 110nM 내지 170nM, 120nM 내지 160nM, 120nM 내지 150nM, 130nM 내지 150nM, 130nM 내지 160nM, 100nM, 80nM, 110nM, 120nM, 130nM, 140nM, 150nM, 160nM, 170nM, 180nM, 또는 200nM의 농도로 염화나트륨을 포함한다.

[0215] 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 약제학적 조성물은 0.005mg/mL 내지 0.5mg/mL, 0.01mg/mL 내지 0.1mg/mL, 0.1mg/mL 내지 0.5mg/mL, 0.005mg/mL 내지 0.01mg/mL, 0.1mg/mL, 0.2mg/mL, 0.3mg/mL, 0.4mg/mL, 0.05mg/mL, 0.06mg/mL, 0.07mg/mL, 0.08mg/mL, 0.09mg/mL, 또는 0.1mg/mL의 농도로 폴리소르베이트 80을 포함한다.

[0216] 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 약제학적 조성물은 5mM 내지 100mM, 10mM 내지 50mM, 20mM 내지 30mM, 10mM 내지 30mM, 20mM 내지 80mM, 30mM 내지 70mM, 40mM 내지 60mM, 10mM, 15mM, 20mM, 25mM, 30mM, 40mM 또는 50mM의 농도로 L-히스티딘을 포함한다.

- [0217] 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 약제학적 조성물은 m-크레졸 또는 벤질 알코올을 포함한다. 일부 실시형태에서, m-크레졸의 농도는 약 0.2%, 약 0.1% 내지 약 0.3%, 약 0.08% 내지 약 0.25%, 또는 약 0.05% 내지 약 0.25%이다. 일부 실시형태에서, 벤질 알코올의 농도는 약 1%, 약 0.5% 내지 약 2%, 약 0.2% 내지 약 2.5%, 약 1% 내지 약 5%, 약 0.5% 내지 약 5%, 또는 약 1% 내지 약 3%이다.
- [0218] 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 약제학적 조성물은 당을 포함한다. 일부 실시형태에서, 당은 수크로오스, 트레할로스, D-만니톨, 말토오스 및/또는 소르비톨이다. 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 약제학적 조성물은 당을 0.5% 내지 20%, 1% 내지 10%, 1% 내지 5%, 1% 내지 3%, 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5% 또는 10%의 농도로 포함한다.
- [0219] 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 약제학적 조성물은 항균제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 약제학적 조성물은 m-크레졸 또는 메틸파라벤을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 약제학적 조성물은 0.2% m-크레졸을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 약제학적 조성물은 0.9% 메틸파라벤을 포함한다.
- [0220] **항체 및 약제학적 조성물의 용도**
- [0221] 본 발명의 항체 또는 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 IL-31-유발 상태를 치료하는데 유용할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "IL31-유발 상태"는 IL31 농도의 상승된 수준 또는 변화된 구매와 연관되는, 이에 의해 유발되거나, 또는 이에 의해 특징화되는 질환을 의미한다. 이러한 IL31-유발 상태에는 소양증(pruritic) 또는 알레르기성 질환(allergic disease)가 포함되지만, 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시형태에서, IL31-유발 상태는 아토피성 피부염(atopic dermatitis), 소양증(pruritus), 천식(asthma), 건선(psoriasis), 강피증(scleroderma), 또는 습진(eczema)이다. IL31-유발 상태는 개과, 고양이과 또는 말과를 포함하지만 이들로 한정되지 않는 반려 동물에서 나타날 수 있다.
- [0222] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "치료"는 유익 또는 바람직한 임상 결과를 수득하기 위한 접근법이다. 본 명세서에 사용된 "치료"는 반려 동물을 포함하는 포유동물에서 질환의 치료제의 투여 또는 적용을 포함한다. 본 개시의 목적을 위해, 유익한 또는 바람직한 임상 결과에는, 하나 이상의 증상의 완화, 질환 정도의 감소, 질환의 만연의 예방 또는 지연, 질환의 재발의 방지 또는 지연, 질환 진행의 지연 또는 감속, 질환 상태의 개선, 질환 또는 질환 진행의 억제, 질환 또는 이의 진행의 억제 또는 지연, 이의 발달의 저지 및 관해(부분적 또는 전체적) 중 임의의 하나 이상이 포함되지만, 이들로 한정되지 않는다. "치료"에는 또한 증식성 질환의 병리학적인 결과의 감소를 포함한다. 본 명세서에 제공된 방법은, 치료의 이러한 태양들 중 임의의 하나 이상을 고려한다. 상기에서 설명한 바와 같이, 치료라는 용어는 장애의 모든 태양을 100% 제거할 필요는 없다.
- [0223] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물은, 본 명세서의 방법에 따라 이용하여, IL31-유발 상태를 치료할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체 또는 약제학적 조성물은 IL31-유발 상태를 치료하기 위해 개과, 고양이과 또는 말과 등의 반려 동물에게 투여된다.
- [0224] 물질/분자, 작용제 또는 길항제의 "치료 유효량"은 치료되는 질환의 유형, 질환 상태, 질환의 중증도 및 경과, 치료 목적의 유형, 이전의 치료, 병력, 이전의 치료에 대한 반응, 주치의의 재량, 동물의 연령, 성별, 체중, 물질/분자, 작용제 또는 길항제가 동물에게 바람직한 반응을 유발하는 능력 등의 요인에 따라 달라질 수 있다. 치료 유효량은 또한, 물질/분자, 작용제 또는 길항제의 독성 또는 유해한 효과가 치료적으로 유익한 효과에 의해 상회하는 양이다. 치료 유효량은 1회 또는 복수회 투여로 전달될 수 있다. 치료 유효량은 목적하는 치료 또는 예방 결과를 달성하는데 필요한 용량 및 기간에서 유효한 양을 지칭한다.
- [0225] 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체 또는 항-IL31 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 피하 투여, 정맥내 주입 또는 근육내 주사에 의해 비경구적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체 또는 항-IL31 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 볼루스 주사로서 또는 일정 기간에 걸쳐 지속 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체 또는 항-IL31 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 근육내, 복강내, 뇌척수내, 피하, 동맥내, 활액포내, 척수강내, 또는 흡입 경로에 의해 투여된다.
- [0226] 본 명세서에 기재된 항-IL31 항체는 용량당 0.01mg/kg 체중 내지 100mg/kg 체중 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 용량당 0.5mg/kg 체중 내지 50mg/kg 체중 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 용량당 0.1mg/kg 체중 내지 10mg/kg 체중 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 용량당 0.1mg/kg 체중 내지 100mg/kg 체중 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 용량당 1mg/kg 체중 내지 10mg/kg 체중 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일

부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 0.5mg/kg 체중 내지 100mg/kg 체중 범위, 1mg/kg 체중 내지 100mg/kg 체중 범위, 5mg/kg 체중 내지 100mg/kg 체중 범위, 10mg/kg 체중 내지 100mg/kg 체중 범위, 20mg/kg 체중 내지 100mg/kg 체중 범위, 50mg/kg 체중 내지 100mg/kg 체중 범위, 1mg/kg 체중 내지 10mg/kg 체중 범위, 5mg/kg 체중 내지 10mg/kg 체중 범위, 0.5mg/kg 체중 내지 10mg/kg 체중 범위, 0.01mg/kg 체중 내지 0.5mg/kg 체중 범위, 0.01mg/kg 체중 내지 0.1mg/kg 체중 범위, 또는 5mg/kg 체중 내지 50mg/kg 체중 범위의 양으로 투여될 수 있다.

[0227] 항-IL31 항체 또는 항-IL31 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 반려 동물에게 한 번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 투여될 수 있다. 예를 들면, 항-IL31 항체 또는 항-IL31 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 적어도 1회, 1회 이상, 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 또는 적어도 5회 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체 또는 항-IL31 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 반려 동물에게 월 1회, 예를 들면, 월 1회, 최대 6개월 동안 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 장시간-작용성 항-IL31 항체 또는 장시간-작용성 항-IL31 항체를 포함하는 약제학적 조성물은, 필요에 따라, 반려 동물에게 2개월마다, 3개월마다, 4개월마다, 5개월마다, 또는 6개월마다 투여할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체 또는 항-IL31 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 반려 동물에게 5주마다, 예를 들면, 최대 6개월 동안 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체 또는 항-IL31 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 6주마다, 예를 들면, 최대 6개월 동안 반려 동물에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 장시간-작용성 항-IL31 항체 또는 장시간-작용성 항-IL31 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 8주마다, 9주마다, 10주마다, 11주마다, 12주마다, 13주마다, 14주마다, 15주마다, 16주마다, 18주마다, 20주마다, 22주마다 또는 24주마다 반려 동물에게 투여될 수 있다.

[0228] 일부 실시형태에서, 용량은 적어도 연속적으로 2 또는 3주, 1주일에 1회 투여되고, 일부 실시형태에서, 이 치료 사이클은 2회 이상 반복되고, 일부 경우에는 1주일 이상의 무치료 기간이 산재한다. 다른 실시형태에서, 치료 유효 용량은 1일 1회, 연속적으로 2 내지 5일 동안 투여되고, 일부 실시형태에서, 상기 치료 사이클은 2회 이상 반복되며, 임의로 1일 이상 또는 1주일 이상의 무치료 기간이 산재한다.

[0229] 일부 실시형태에서, 장시간-작용성 항-IL31 항체는 참조 항-IL31 항체와 비교하여 감소된 용량 및/또는 증가된 투약 간격으로 투여된다.

[0230] 하나 이상의 추가의 치료제와 "조합하여"의 투여에는 동시(simultaneous)(동시(concurrent)) 및 임의의 순서로 연속적 또는 순차적 투여가 포함된다. 용어 "동시"는, 본 명세서에서, 투여의 적어도 일부가 시간적으로 중복되거나, 또는 하나의 치료제의 투여가 다른 치료제의 투여에 비해 단기간에 속하는, 2개 이상의 치료제의 투여를 지칭하기 위해 사용된다. 예를 들면, 2종 이상의 치료제는 약 특정 분수 이하의 시간 간격으로 투여된다. 용어 "연속적으로"는, 본 명세서에서, 하나 이상의 다른 약제의 투여를 중단한 후에도 하나 이상의 약제의 투여가 계속되거나, 또는 하나 이상의 약제(들)의 투여가 하나 이상의 다른 약제(들)의 투여 전에 개시되는, 2개 이상의 치료제의 투여를 지칭하기 위해 사용된다. 예를 들면, 2종 이상의 치료제의 투여는 약 특정 분수 초과 시간 간격으로 투여된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "와 함께"는 하나의 치료법을 또 다른 치료법에 추가하여 투여하는 것을 지칭한다. 따라서, "와 함께"는 동물에게 다른 치료 방식의 투여 전, 투여 중 또는 투여 후에 하나의 치료 방식을 투여하는 것을 지칭한다.

[0231] 일부 실시형태에서, 이 방법은 항-IL31 항체, 또는 항-IL31 항체, Jak 억제제, PI3K 억제제, AKT 억제제, 또는 MAPK 억제제를 포함하는 약제학적 조성물과 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이 방법은 항-IL31 항체, 또는 항-IL31 항체, 항-IL4R 항체, 항-IL17 항체, 항-TNF α 항체, 항-CD20 항체, 항-CD19 항체, 항-CD25 항체, 항-IL4 항체, 항-IL13 항체, 항-IL23 항체, 항-IgE 항체, 항-CD11 α 항체, 항-IL6R 항체, 항- α 4-인테그린 항체, 항-IL12 항체, 항-IL1 β 항체, 항-IL5 항체, 항-IL5R 항체, 항-IL22 항체, 항-IL22R 항체, 항-IL33 항체, 항-IL33R 항체, 항-TSLP 항체, 항-TSLPR 항체, 또는 항-BlyS 항체를 포함하는 약제학적 조성물과 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0232] 본 명세서에서는, 항-IL31 항체 또는 항-IL31 항체를 포함하는 약제학적 조성물을, IL31에 대한 항체의 결합을 허용하는 조건하에서 세포에 노출시키는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 세포는 생체외에서 항체 또는 약제학적 조성물에 노출된다. 일부 실시형태에서, 세포는 생체내 항체 또는 약제학적 조성물에 노출된다. 일부 실시형태에서, 세포는 세포내 IL31에 대한 항체의 결합을 허용하는 조건하에서 항-IL31 항체 또는 약제학적 조성물에 노출된다. 일부 실시형태에서, 세포는 세포외 IL31에 대한 항체의 결합을 허용하는 조건하에서 항-IL31 항체 또는 약제학적 조성물에 노출된다. 일부 실시형태에서, 대상체에 대한 복강내, 근육내, 정맥내 주사를 포함하지만 이들로 한정되지 않는, 본 명세서에 기재된 임의의 하나 이상의 투여 방법에 의해 세포를 항-IL31 항체

또는 약제학적 조성물에 생체내에서 노출시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포는, 항체 또는 약제학적 조성물을 포함하는 배양 배지에 세포를 노출시킴으로써, 생체외에서 항-IL31 항체 또는 약제학적 조성물에 노출시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포막의 투과성은, 세포를 항체 또는 약제학적 조성물을 포함하는 배양 배지에 노출시키기 전에, 당업자에 의해 이해되는 임의의 수의 방법(예: 세포의 전기천공, 또는 염화칼슘을 함유하는 용액에 대한 세포의 노출)의 사용에 의해 영향을 받을 수 있다.

[0233] 일부 실시형태에서, 이 결합에 의해, 세포에 의한 IL31 신호전달 기능이 감소한다. 일부 실시형태에서, IL31 항체는, STAT-3 인산화의 감소에 의해 측정하는 경우, 항체 부재하의 IL31 신호전달 기능과 비교하여, 세포 내의 IL31 신호전달 기능을 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, IL31 신호전달 기능의 감소 또는 STAT-3 인산화의 감소는 10% 내지 15%, 10% 내지 20%, 10% 내지 25%, 10% 내지 30%, 10% 내지 35%, 10% 내지 40%, 10% 내지 45%, 10% 내지 50%, 10% 내지 60%, 10% 내지 70%, 10% 내지 80%, 10% 내지 90%, 10% 내지 100%, 15% 내지 20%, 15% 내지 25%, 15% 내지 30%, 15% 내지 35%, 15% 내지 40%, 15% 내지 45%, 15% 내지 50%, 15% 내지 60%, 15% 내지 70%, 15% 내지 80%, 15% 내지 90%, 15% 내지 100%, 20% 내지 25%, 20% 내지 30%, 20% 내지 35%, 20% 내지 40%, 20% 내지 45%, 20% 내지 50%, 20% 내지 60%, 20% 내지 70%, 20% 내지 80%, 20% 내지 90%, 20% 내지 100%, 25% 내지 30%, 25% 내지 35%, 25% 내지 40%, 25% 내지 45%, 25% 내지 50%, 25% 내지 60%, 25% 내지 70%, 25% 내지 80%, 25% 내지 90%, 25% 내지 100%, 30% 내지 35%, 30% 내지 40%, 30% 내지 45%, 30% 내지 50%, 30% 내지 60%, 30% 내지 70%, 30% 내지 80%, 30% 내지 90%, 30% 내지 100%, 35% 내지 40%, 35% 내지 45%, 35% 내지 50%, 35% 내지 60%, 35% 내지 70%, 35% 내지 80%, 35% 내지 90%, 35% 내지 100%, 40% 내지 45%, 40% 내지 50%, 40% 내지 60%, 40% 내지 70%, 40% 내지 80%, 40% 내지 90%, 40% 내지 100%, 45% 내지 50%, 45% 내지 60%, 45% 내지 70%, 45% 내지 80%, 45% 내지 90%, 45% 내지 100%, 50% 내지 60%, 50% 내지 70%, 50% 내지 80%, 50% 내지 90%, 50% 내지 100%, 60% 내지 70%, 60% 내지 80%, 60% 내지 90%, 60% 내지 100%, 70% 내지 80%, 70% 내지 90%, 70% 내지 100%, 80% 내지 90%, 80% 내지 100%, 또는 90% 내지 100%이다.

[0234] 본 명세서에서 제공된 것은, 항-IL31 항체, 폴리펩티드 및 폴리뉴클레오티드를 IL31-유발 상태의 검출, 진단 및 모니터링에 사용하는 방법이다. 반려 동물이 항-IL31 항체 요법에 반응하는지 여부를 결정하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 이 방법은 동물이 항-IL31 항체를 사용하여 IL31을 발현하는 세포를 갖는지 여부를 검출하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 검출 방법은 샘플을 항체, 폴리펩티드, 또는 폴리뉴클레오티드와 접촉시키고, 결합 수준이 참조 또는 비교 샘플(대조군 등)의 것과 상이한지를 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 본 명세서에 기재된 항체 또는 폴리펩티드가 대상체 동물의 적절한 치료법인지 여부를 결정하는데 유용할 수 있다.

[0235] 일부 실시형태에서, 샘플은 생물학적 샘플이다. 용어 "생물학적 샘플"은 생물 또는 이전 생물로부터의 물질의 양을 의미한다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 세포 또는 세포/조직 용해물이다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플에는 혈액(예를 들면, 전혈), 혈장, 혈청, 소변, 활액, 및 상피 세포가 포함되지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0236] 일부 실시형태에서, 세포 또는 세포/조직 용해물을 항-IL31 항체와 접촉시키고, 항체와 세포 사이의 결합을 결정한다. 시험 세포가 동일한 조직 유형의 참조 세포와 비교하여 결합 활성을 나타내는 경우, 대상체가 항-IL31 항체에 의한 치료로부터 이익을 수득하는 것을 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, 시험 세포는 반려 동물의 조직으로부터 유래한다.

[0237] 특정 항체-항원 결합을 검출하기 위해 당해 기술분야에 공지된 다양한 방법을 사용할 수 있다. 수행될 수 있는 예시적 면역검정은 형광 편광 면역검정(FPIA), 형광 면역검정(FIA), 효소 면역검정(EIA), 신장측정 억제 면역검정(NIA), 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA) 및 방사선면역검정(RIA)을 포함한다. 지시자 모이어티 또는 표지 그룹은 대상체 항체에 부착될 수 있고, 검정 장비 및 호환성의 면역검정 절차에 의해 종종 결정되는 방법의 다양한 사용의 필요성을 충족하도록 선택된다. 적절한 표지에는 방사성핵종(예: ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , ^3H 또는 ^{32}P), 효소(예: 알칼리성 포스파타제, 서양고추냉이 퍼옥시다제, 루시페라제 또는 p-갈락토시다제), 형광 모이어티 또는 단백질(예: 플루오레세인, 로다민, 피코에리트린, GFP 또는 BFP), 또는 발광 모이어티(예를 들면, 쿼텀 도트 코포레이션(Quantum Dot Corporation, Palo Alto, CA)에 의해 공급되는 Qdot™ 나노입자)이 포함되지만, 이들로 한정되지 않는다. 상기 언급된 다양한 면역검정을 수행할 때 사용되는 일반적 기술은 당업자에게 공지되어 있다.

- [0238] 진단의 목적을 위해, 항체를 포함하는 폴리펩티드는 방사성 동위원소, 형광 표지, 및 당해 기술분야에 공지된 다양한 효소-기질 표지를 포함하지만 이들로 한정되지 않는 검출 가능한 모이어티로 표지될 수 있다. 표지를 항체에 접합시키는 방법은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 표지될 필요가 없고, 이의 존재는 제1 항-IL31 항체에 결합하는 제2 표지된 항체를 사용하여 검출될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-IL31 항체는 경쟁적 결합 검정, 직접 및 간접 샌드위치 검정 및 면역침전 검정 등의 임의의 공지된 검정 방법에서 사용될 수 있다[참조: Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, pp. 147-158 (CRC Press, Inc. 1987)]. 항-IL31 항체 및 폴리펩티드는 또한 생체내 영상화 등의 생체내 진단 검정에 사용될 수 있다. 일반적으로, 항체 또는 폴리펩티드는, 목적 세포 또는 조직이 면역신티오그래피를 사용하여 국재화될 수 있도록 방사성핵종(예: ^{111}In , ^{99}Tc , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I , ^3H , 또는 본 명세서에 개시되어 있는 것을 포함하는 기타 방사성핵종 표지)으로 표지된다. 항체는 또한 당해 기술분야에 공지되어 있는 기술을 사용하여 병리학에서 염색 시약으로서 사용될 수 있다.
- [0239] 일부 실시형태에서, 제1 항체는 진단을 위해 사용되고, 제2 항체는 치료제로 사용된다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 항체는 상이하다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 항체는 별개의 에피토프에 결합함으로써 둘 다 항원에 동시에 결합할 수 있다.
- [0240] 하기 실시예는 본 개시의 특정 측면을 예시하고, 어떠한 방식으로든 본 개시를 제한하는 것을 의도하지 않는다.
- [0241] **실시예**
- [0242] **실시예 1**
- [0243] 개과 IL31에 결합하는 마우스 모노클로날 항체의 동정
- [0244] IL31 단백질을 코딩하는 개과 IL31 유전자(서열번호 22)를, C 말단에 폴리-His 태그와 함께 합성하고, 포유동물 발현 벡터에 클로닝했다. 개과 IL31 유전자를 갖는 플라스미드를 293 세포로 형질감염시켰다.
- [0245] 개과 IL31 단백질을 함유하는 상청액을 수집하고, 여과했다. 개과 IL31은 Ni-NTA 컬럼(CaptivA[®] 단백질 A 친화성 수지, Repligen)을 사용하여 친화성 정제되었다.
- [0246] 마우스 모노클로날 항체는 293 세포에 의해 생산된 개과 IL31을 면역원으로 사용하는 표준적 면역을 사용하여 동정되었다. 면역화 중에 2개의 상이한 애주번트를 사용하고(Antibody Solutions, Sunnyvale, CA), 표준 하이브리도마 기술에 의해 모노클로날 항체를 수득했다. IL31 결합 항체를 생산하는 클론을 스크리닝하기 위해, 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA)이 개발되었다. 먼저, 개과 IL31을 비오티닌화하고, 이어서 스트렙트아비딘으로 코팅된 웰에 도입했다. 이어서, 면역화된 혈청을 웰에 첨가하고, 이어서 세척하고, HRP-접합된 항-마우스 항체로 검출했다. 개과 IL31 결합 항체의 존재에 의해, 양성 신호가 발생했다. ELISA에 의해 시험된 수천개의 클론 중, 신호 강도에 기초하여 최고의 결합 친화성을 갖는 170개 클론이 바이오센서 검정(Forte Bio Octet)에 의한 추가 시험을 위해 선택되었다. 비오티닌화된 개과 IL31을 센서 칩에 결합시키고, 항-개과 IL31 항체를 포함하는 하이브리도마 클론 상청액을 느린 오프-레이트(항체와 리간드 사이의 해리 속도)에 기초하여 선택했다. 상위 19개 후보의 결합 친화성을 단일 농도로 측정하고, 바이오센서 옥테트(Biosensor Octet)를 사용한 단백질 A 역가 검정에 의해 항체 농도를 측정한 후, 평형 해리 상수(Kd)로서 보고했다. 상위 19개 후보의 Kd는 각각 10nM 미만이었다.
- [0247] 추가로, ELISA에서 결합 활성이 높은 170개 클론에 대해, 각각 중화 활성을 조사했다. 개과 DH82 세포를 사용한 개과 IL31-매개 pSTAT 신호전달의 감소에서 상위 후보의 활성을 평가하기 위해, 하기 실시예 4에 기재된 세포-기반 기능 검정을 수행했다. 상위 4개의 클론(M14, M18, M19 및 M87)을 선택하여 추가로 조사했다. 특히, ELISA에 의해 식별된 고친화성 결합제의 대부분은 기능하지 않았다.
- [0248] **실시예 2**
- [0249] 모노클로날 항체의 VH 및 VL을 코딩하는 DNA 서열의 동정
- [0250] M14, M18, M19 및 M87을 생산하는 하이브리도마 세포를 펠렛화했다. RNA를 추출하고, 마우스 면역글로불린(Ig) 가변 도메인을 증폭하기 위한 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 사용하여, 표준 기술을 사용하여 cDNA를 수득했다. 4개의 클론 각각의 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL)를 서열분석하고, 서열 정렬에 의해 분석했다(도 1; 서열번호 36 내지 43). 특히, 4개의 활성 항체 중 3개(M14, M18 및 M19)는 하기를 제외하고는 동일한 6개의 CDR 서열을 공유하고, M18의 CDR-L1이 위치 14에 이소류신을 갖고(서열번호 63)(여기서, M14 및 M19는 위치 14

에 메티오닌을 갖는다(서열번호 8)), M18의 CDR-H2는 위치 9에 티로신을 갖는다(서열번호 62 및 서열번호 87) (여기서, M14 및 M19는 위치 14에 아스파르트산을 갖는다(서열번호 2 및 서열번호 89)). CDR 서열의 유사성은 M14, M18 및 M19가 공통 에피토프를 공유하는 것을 시사한다.

[0251] 실시예 3

[0252] CHO 세포로부터 유린-개과 키메라 및 개화된 IL31-mAb M14의 발현 및 정제

[0253] 키메라 항체를 코딩하는 DNA 서열은, 개과 불변 중쇄 및 개과 불변 경쇄에 대한 유린 M14 VH(서열번호 25) 및 유린 VL(서열번호 24)의 융합을 위해 설계되었다. 뉴클레오타이드 서열을 화학적으로 합성하고, CHO 숙주 세포로의 형질감염에 적합한 발현 벡터에 삽입했다. CHO 세포로의 형질감염 후, 경쇄 또는 중쇄 단백질 또는 이들 둘 모두가 세포로부터 분리되었다. 예를 들면, 개과 IgG-B를 사용하는 키메라 M14는 단일 단계 단백질 A 컬럼 크로마토그래피로 정제되었다.

[0254] 유린 M14 VH 및 VL은, CDR 이식 주형으로서 적절한 개과 생식계열 항체 서열을 검색 및 선택하고, 이어서 단백질 모델링을 수행함으로써 개화되었다. 개화된 M14 IgG-B(서열번호 18 및 서열번호 21)는, 단백질 A 컬럼 또는 기타 크로마토그래피 방법, 예컨대, 이온 교환 컬럼 크로마토그래피, 소수성 상호작용 컬럼 크로마토그래피, CHT 등의 혼합 모드 컬럼 크로마토그래피 또는 CaptoMMC 등의 멀티모달 모드 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 1 단계로 용이하게 발현 및 정제되었다. 낮은 pH 또는 기타 바이러스 불활성화 및 바이러스 제거 단계를 적용할 수 있다. 정제된 단백질을 부형제와 혼합하고, 여과 멸균하여 본 발명의 약제학적 조성물을 제조한다. 약제학적 조성물은 IL31을 억제하기 위해 결합하기에 충분한 양으로 아토피성 피부염의 개에게 투여된다.

[0255] 이어서, 벡터를 사용하여, FreestyleMax™ 형질감염 시약(Life Technologies)을 사용하여, CHO-S 세포에서 파 일릿-규모의 형질감염을 수행했다. 조절된 배지를 청명화하여 상청액을 회수했다. 단백질은 단일 패스의 단백질 A 크로마토그래피 단계에서 정제되었고, 추가 연구에 사용되었다.

[0256] 실시예 4

[0257] IL31 결합 활성의 증명

[0258] 이 실시예는, 키메라 M14(서열번호 26 및 서열번호 27) 및 개화된 M14(서열번호 18 및 서열번호 21)로 표시되는 본 발명의 항체가 치료 활성에 필요한 동역학으로 개과 IL31에 결합한다는 것을 입증한다.

[0259] 결합 분석은 바이오센서 옥테트를 사용하여 다음과 같이 수행되었다. 간략하게는, 개과 IL31은 EZ-Link™ NHS-LC-Biotin(Thermo Scientific, 카탈로그 번호 21336)을 사용하여 1급 아민 그룹에서 또는 EZ-Link™ 비오티ن-LC-하이드라지드(ThermoFisher Scientific, 카탈로그 번호 21340)를 사용하여 글리칸 그룹에서 제조업자의 지시에 따라 비오티닐화시켰다. 미반응 유리 비오티닌은 광범위한 투석에 의해 비오티닐화된 IL31로부터 제거되었다. 비오티닐화된 개과 IL31은 스트렙타아비딘 센서 칩에 포획되었다. 키메라 및 개화된 M14 항체와 인간 및 개과 IL31(아민-접합 비오티닌)의 4개의 상이한 농도(400, 200, 66.6 및 33nM)의 회합 및 100nM의 개화된 M14 항체와 개과 IL31(글리칸-접합 비오티닌)의 회합을 90초 동안 모니터링했다. 해리는 600초 동안 모니터링되었다. 드리프트를 보정하기 위해, 완충액 단독의 블랭크 곡선을 공제했다. ForteBio™ 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 데이터를 2:1 결합 모델에 적합시켜, k_{on} , k_{off} 및 K_d 를 결정했다. 회석 및 모든 결합 단계의 완충액은 20mM 인산염, 150mM NaCl, pH 7.2였다.

[0260] C-말단 폴리His 태그를 갖는 개과 IL31을 발현시키고, CHO-S 세포로부터 정제했다. 인간 IL31은 시노 바이올로지칼(Sino Biological)로부터 입수하고, 스트렙타아비딘 바이오센서는 ForteBio(Cat. #18-509)로부터 입수했다. 결합 동역학은 다음과 같다: 리간드 개과 IL31(아민-접합-비오티닌)의 경우, 키메라 M14의 $K_d(M)$ 는 $<1.0 \times 10^{-11}$ (도 2)이고, 개화된 M14의 경우는 $<1.0 \times 10^{-11}$ (도 3)였다. 리간드 개과 IL31(당-접합-비오티닌)의 경우, 개화된 M14의 $K_d(M)$ 는 $<1.0 \times 10^{-12}$ 이고, $k_{off}(1/s)$ 는 $<1.0 \times 10^{-7}$ 였다.

[0261] 키메라 M14 및 개화된 M14는 인간 IL31과의 명백한 결합 신호를 나타내지 않았다. 따라서, K_d 는 측정할 수 없었다.

[0262] 실시예 5

[0263] M14가 개과 IL31 신호전달을 억제하는 것의 입증

- [0264] 이의 IL31 수용체에 결합한 후, IL-31은 야누스 키나제(Jak) 1 및 Jak2 신호전달 분자를 활성화한다. 이어서, 활성화된 Jaks는 하류 신호전달 STAT-3 및 STAT-5의 인산화를 자극한다. 항-포스포 Stat3 면역-블롯 분석을 사용하여, 무세포 배양 배지의 단백질 A 정제 분획으로부터 항-IL31 활성을 검출했다[참조: Gonzales et al. Vet Dermatol 2013; 24: 48-e12]. 간략하게 말하면, 개과 단핵구 DH82 세포(American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)는, 15% 열-불활성화 소 태아 혈청, 2mmol/L GlutaMax, 1mmol/L 나트륨 피루베이트 및 10ng/mL 개과 인터페론- γ (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)를 함유하는 MEM 성장 배지(Life Technologies)에서 웰당 1×10^5 세포의 밀도로 24시간 동안 37°C에서 96-웰 세포 평저 세포 배양 플레이트에 플레이팅한다. 이 실험에서, 개과 IL31-Fc의 농도는 5ng/mL(8nM)였다. 항-인산화 STAT-3 및 항 STAT-3 항체는 R & D Systems에서 구입했다. 항-베타 액틴 항체는 시그마-알드리히(Sigma-Aldrich)에서 구입했다. 도 4에 도시된 바와 같이, 세포에 노출된 개화된 M14의 농도가 증가함에 따라, 개과 IL31 신호전달이 감소했다(STAT-3 인산화 감소에 의해 입증된 바와 같이)(레인 1: 항-IL31 항체 없음; 레인 2: 3.3nM; 레인 3: 6.6nM; 레인 4: 9.9nM; 레인 5: 13.2nM).
- [0265] **실시예 6**
- [0266] M14 개과 IL31 결합 에피토프의 동정
- [0267] M14에 의해 인식된 개과 IL31 에피토프를 동정하기 위해, 복수의 GST 개과 IL31 단편 융합 분자를 생산하고, 단백질을 이. 콜라이에서 세포내 발현시켰다. GST 융합 단백질을 막으로 전사한 후, 키메라 M14를 사용하여 막을 프로빙했다. IL31 단편이 에피토프를 포함하는 경우, 양성 신호가 발생했다.
- [0268] 도 6과 조합된 도 5는 M14가 최소 단편(서열번호 23)을 인식할 수 있음을 입증했다.
- [0269] **실시예 7**
- [0270] 고양이과 IL31에 대한 M14 교차 반응의 입증
- [0271] M14 항체가 고양이과 IL31(서열번호 28) 또는 말과 IL31(서열번호 29)을 인식하는지 여부를 조사하기 위해, 각 단백질을 인간 Fc에 융합시키고, 포유동물 293 세포에서 발현시켰다. 부분적으로 정제된 단백질을 막에 블롯팅하고, M14 항체로 프로빙했다. 도 1의 면역블롯은 M14가 고양이과 IL31에 결합하는 것을 나타낸다. 면역블롯 검정에서는, M14와 말과 IL31 사이의 결합은 검출되지 않았다. 그러나, 생물층 간섭법 분석에 의해, M14 항체는 말과 IL31에 결합하지만, 낮은 친화성을 나타냈다. 센서에 고정화된 비오틴화 말과 IL31을 사용한 예비적 Kd 측정에 의해, 친화성(Kd)가 약 10 내지 50nM인 것으로 나타났다.
- [0272] **실시예 8**
- [0273] 고양이화 M14
- [0274] M14 가변 경쇄는 (서열번호 32)로서 고양이화되고, M14 가변 중쇄는 (서열번호 33)으로서 고양이화되었다. 먼저, 마우스의 중쇄 가변 서열 및 경쇄 가변 서열을 사용하여, 고양이과 VH 및 VL에 대한 적절한 변이체를 검색했다. CDR을 이식하기 위해 적절한 고양이과 프레임이 선택되었다. 이들은 구조 모델링을 사용하여 더욱 최적화된다. 고양이화된 VH 및 VL은 고양이과 IgG 중쇄 불변 도메인(CH1, CH2 및 CH3) 및 고양이과 경쇄 불변 도메인(CL1)에 융합되었다.
- [0275] 고양이과 M14 키메라 항체(서열번호 30 및 서열번호 31) 또는 고양이화 M14 항체(서열번호 34 및 서열번호 35)는 IL31-유발 상태의 치료를 위해 고양이에게 투여될 수 있다.
- [0276] **실시예 9**
- [0277] M14 개과 IL31 결합 에피토프의 동정
- [0278] M14에 의해 인식된 개과 IL31 에피토프의 아미노산 잔기를 추가로 동정하기 위해, 알라닌 돌연변이를 갖는 복수의 GST 개과 IL31 에피토프 단편 융합 분자를 이. 콜라이에서 발현시켰다. 도 8-12는 항-개과 IL31-mAb(M14) 또는 개화된 M14(상부 패널) 및 항-GST 항체 대조군(하부 패널)으로 프로빙된 개과 IL31-GST 융합 단백질의 정밀 에피토프 맵핑의 면역블롯을 나타낸다. 각 레인에서 시험된 에피토프 단편은 면역블롯 하부에 수록되어 있다. 단편 명칭은 시험된 성숙 개과 IL31(서열번호 44)의 아미노산 범위, 및 알라닌 돌연변이가 포함되는 경우는 그 위치를 나타낸다. IL31 단편이 야생형 에피토프를 포함하는 경우는 양의 신호가 발생하고, IL31 단편이 항체-리간드 상호작용에 중요한 잔기에 알라닌 치환을 포함하는 경우는 음의 신호가 발생했다.

[0279] 에피토프 맵핑 연구의 결과를 하기 표 3에 요약한다. 이 결과는, 성숙 개과 IL31(서열번호 44)의 P12, S13, D14 및 K17이 항체 M14의 결합에 관여하고, R16 및 I18이 M14 인식에 부분적으로 관여하는 것을 시사한다. 요약하면, 이 연구의 결과는, 항체 M14의 CDR에 결합하는 IL31 폴리펩티드의 모티프가 PSDX₁X₂KI이고, X₁ 및 X₂가 가변적인 것을 시사한다(서열번호 45).

표 3

[0280]

아미노산 치환	치환이 결합을 방지합니까?
P12A	예
S13A	예
D14A	예
V15A	아니오
R16A	부분적으로
K17A	예
I18A	부분적으로
I19A	아니오
L20A	아니오

[0281] 실시예 10

[0282] M14는 PSDX₁X₂KI 에피토프 모티프를 갖는 기타 종의 IL31에 특이적으로 결합한다

[0283] M14에 의해 인식되는 IL31 에피토프 모티프(PSDX₁X₂KI; 서열번호 45)는 인간(서열번호 46) 또는 마우스(서열번호 61)의 IL31 아미노산 서열에는 존재하지 않는다. 그러나, 모티프는 고양이과를 포함하는 기타 몇몇 종에서 확인되었다:

[0284] 펠리스 카투스(*Felis catus*)(XP_011286140.1; 서열번호 28)

[0285] 오도베누스 로스마르스 디버전스(*Odobenus rosmarus divergens*)(XP_004395998.1; 서열번호 47)

[0286] 파피오 아누비스(*Papio Anubis*)(XP_003907358.1; 서열번호 49)

[0287] 우르수스 마리티무스(*Ursus maritimus*)(XP_008687166.1; 서열번호 51)

[0288] 렙토니코테스 웨델리이(*Leptonychotes weddellii*)(XP_006746595.1; 서열번호 52)

[0289] 판테라 티그리스 알타이카(*Panthera tigris altaica*)(XP_007079636.1; 서열번호 53)

[0290] 액시노닉스 유바투스(*Acinonyx jubatus*)(XP_014919275.1; 서열번호 54)

[0291] 마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*) (EHH66805.1; 서열번호 55)

[0292] 마카카 몰라타(*Macaca mulatta*)(EHH21279.1; 서열번호 56)

[0293] 만드릴루스 레우코파에우스(*Mandrillus leucophaeus*)(XP_011819882.1; 서열번호 57)

[0294] 클로로세부스 사바에우스(*Chlorocebus sabaeus*)(XP_008003211.1; 서열번호 58)

[0295] 세르코세부스 아티스(*Cercocebus atys*)(XP_011926625.1; 서열번호 59)

[0296] 리노피테쿠스 록셀라나(*Rhinopithecus roxellana*)(XP_010366647.1; 서열번호 60)

[0297] 바다코끼리 IL31(서열번호 47) 및 올리버 바분 IL31(서열번호 49)은 항체 M14에 의해 인식될 수 있는 PSDX₁X₂KI 에피토프(서열번호 45)를 갖는다. 단백질의 정제를 용이하게 하기 위해, 바다코끼리 IL31(서열번호 48) 및 올리버 바분 IL31(서열번호 50)에 C-말단 His 태그를 부가했다. 웨스턴 블롯 분석에 의해, M14가 바다코끼리 IL31에 결합하는 것이 확인되었다(도 13). M14 항체 또는 이의 유도체는 상기 언급된 종의 어느 하나에서 IL31-유발 질환의 치료제 및 진단제로서 사용될 수 있다.

[0298] 실시예 11

[0299] 개화된 M14 항체의 열안정성

[0300] 개화된 M14 항체의 열안정성을, 시판의 항-IL31 항체인 조에티스(Zoetis)의 CYTOPOINT™와 비교하고, 시차 주사 형광(DSF)을 사용하여 광범위한 pH에서 분석했다. 상이한 pH에서 각 항체의 용융 온도(T_m)를 하기 표 4에 수록한다. PD Minitrapp™ G-25 컬럼(GE Healthcare)을 사용하여, CYTOPOINT™ 및 개화된 M14 항체를, 표 4에 수록된 분석 완충액으로 완충액 교환했다. 각 항체의 T_m은 동일한 완충액과 단백질 농도를 사용하여 평가했다. 개화된 M14 항체는 광범위한 pH 범위에서 CYTOPOINT™과 비교하여 개선된 열안정성을 나타냈다. 추가로, 55℃, 2일 동안, 0.22mg/ml 항체의 스트레스 조건하에서 CYTOPOINT™가 침전되었지만, 개화된 M14 항체에서는 침전이 관찰되지 않았다.

표 4

[0301]

시험된 pH	검정 완충액	개화된 M14 용융 온도(T _m °C)	CYTOPOINT™ 용융 온도(T _m °C)
3	0.1M NaAc	55.44	49.21
4	0.1M NaAc	61.68	57.54
5	0.1M NaAc	66.84	61.71
6	0.1M NaPO ₄	68.20	62.84
7	0.1M NaPO ₄	67.25	61.76
7.2	2xPBS	66.71	60.98
8	0.1M NaPO ₄	65.08	60.08
9	0.1M TrisHCl	64.25	59.25

[0302] 실시예 12

[0303] 개화된 M14 항체 완충액 제형

[0304] 다양한 완충액 제형 중의 개화된 M14 항체의 열 안정성을 분석했다. 인산나트륨, 아세트산나트륨 또는 L-히스티딘을 포함하는 완충액이 고려되었다. 이의 기타 제형 변수에는 다양한 pH(pH 5.2, 5.5, 6.0, 6.5 및 7.0), 다양한 농도의 염화나트륨(50mM 및 140mM), 다양한 폴리소르베이트(폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80) 및 다양한 항균제(m-크레졸 및 메틸파라벤)가 포함되었다. 각 완충액 중의 개화된 M14 항체의 용융 온도(T_m)는 20℃부터 95℃까지 시차 주사 형광(DSF) 기술에 의해 측정되었다. 표 5는 시험된 다양한 완충액 중의 개화된 M14 항체의 T_m 값을 나타낸다.

표 5

[0305]

제형 지정	완충액 제형	용융 온도(T _m °C)
A1	20mM 인산나트륨 140mM 염화나트륨 폴리소르베이트 80(0.05mg/mL) pH 6.0	67.6
A2	A1 + m-크레졸(0.2%)	65.0
A3	A1 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	67.3
A4	20mM 인산나트륨 140mM 염화나트륨 폴리소르베이트 20(0.05mg/mL) pH 6.0	66.9
A5	A4 + 0.2% m-크레졸	64.4
A6	A4 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	67.3

A7	20mM 인산나트륨 50mM 염화나트륨 폴리소르베이트 80(0.05mg/mL) pH 6.0	66.3
A8	A7 + 0.2% m-크레졸	피크 없음*
A9	A7 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	66.1
A10	20mM 인산나트륨 50mM 염화나트륨 폴리소르베이트 20(0.05mg/mL) pH 6.0	65.8
A11	A10 + 0.2% m-크레졸	63.6
A12	A10 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	65.5
B1	20mM 인산나트륨 140mM 염화나트륨 폴리소르베이트 80(0.05mg/mL) pH 7.0	68.0
B2	B1 + m-크레졸 (0.2%)	66.2
B3	B1 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	68.1
B4	20mM 인산나트륨 140mM 염화나트륨 폴리소르베이트 20(0.05mg/mL) pH 7.0	68.1
B5	B4 + 0.2% m-크레졸	64.6
B6	B4 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	67.2
B7	20mM 인산나트륨 50mM 염화나트륨 폴리소르베이트 80(0.05mg/mL) pH 7.0	67.6
B8	A7 + 0.2% m-크레졸	64.7
B9	B7 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	66.9
B10	20mM 인산나트륨 50mM 염화나트륨 폴리소르베이트 80(0.05mg/mL) pH 7.0	67.3
B11	B10 + 0.2% m-크레졸	64.8
B12	B10 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	67.4
C1	20mM 아세트산나트륨 140mM 염화나트륨 폴리소르베이트 80(0.05mg/mL) pH 5.2	67.9
C2	C1 + m-크레졸 (0.2%)	65.4
C3	C1 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	67.6

C4	20mM 아세트산나트륨 140mM 염화나트륨 폴리소르베이트 20(0.05mg/mL) pH 5.2	67.7
C5	C4 + 0.2% m-크레졸	64.7
C6	C4 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	67.7
C7	20mM 아세트산나트륨 50mM 염화나트륨 폴리소르베이트 80(0.05mg/mL) pH 5.2	66.6
C8	C7 + 0.2% m-크레졸	피크 없음*
C9	C7 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	66.9
C10	20mM 아세트산나트륨 50mM 염화나트륨 폴리소르베이트 20(0.05mg/mL) pH 5.2	68.0
C11	C10 + 0.2% m-크레졸	64.7
C12	C10 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	67.7
D1	20mM L-히스티딘 140mM 염화나트륨 폴리소르베이트 80(0.05mg/mL) pH 5.5	69.5
D2	D1 + m-크레졸(0.2%)	68.1
D3	D1 +메틸파라벤 0.9mg/mL	69.6
D4	20mM L-히스티딘 140mM 염화나트륨 폴리소르베이트 20(0.05mg/mL) pH 5.5	69.6
D5	D4 + 0.2% m-크레졸	67.2
D6	D4 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	69.1
D7	20mM L-히스티딘 50mM 염화나트륨 폴리소르베이트 80(0.05mg/mL) pH 5.5	68.0
D8	D7 + 0.2% m-크레졸	66.2
D9	D7 +메틸파라벤 0.9mg/mL	67.7
D10	20mM L-히스티딘 50mM 염화나트륨 폴리소르베이트 20(0.05mg/mL) pH 5.5	68.1
D11	D10 + 0.2% m-크레졸	66.6
D12	D10 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	68.1

E1	20mM L-히스티딘 140mM 염화나트륨 폴리소르베이트 80(0.05mg/mL) pH 6.5	68.2
E2	E1 + m-크레졸(0.2%)	피크 없음*
E3	E1 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	67.9
E4	20mM L-히스티딘 140mM 염화나트륨 폴리소르베이트 20(0.05mg/mL) pH 6.5	67.9
E5	E4 + 0.2% m-크레졸	피크 없음*
E6	E4 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	67.6
E7	20mM L-히스티딘 50mM 염화나트륨 폴리소르베이트 80(0.05mg/mL) pH 6.5	67.3
E8	E7 + 0.2% m-크레졸	피크 없음*
E9	E7 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	67.5
E10	20mM L-히스티딘 50mM 염화나트륨 폴리소르베이트 20(0.05mg/mL) pH 6.5	67.2
E11	E10 + 0.2% m-크레졸	64.6
E12	E10 + 메틸파라벤 0.9mg/mL	66.9

[0306] * 피크가 없는 경우는, 명확한 용점이 관찰되지 않은 것을 나타낸다.

[0307] 각각의 하기 당(1%): 수크로오스, 트레할로스, D-만니톨, 말토오스 및 소르비톨의 존재하에서 화학식 D1, D2, D3, D4, D5 및 D6의 Tm을, DSF를 사용하여 추가로 시험했다.

[0308] 당을 포함하는 제형과 포함하지 않는 제형도 스트레스 조건: 40℃에서 1일, 45℃에서 1일, 55℃에서 4일에서 하에서 시험했다. 크기 배제 HPLC 분석을 사용하여, 스트레스 조건에 제공한 후, 다양한 제형 중의 항체의 단량체 및 응집 형태를 검출 및 정량화했다. 샘플을 SHODEX™ KW803 컬럼(8mm × 300mm)에 로딩하고, KW-G 가드 컬럼에 장착했다. 아길런트(Agilent) 1100 크로마토그래피 시스템을, 2X PBS(270mM NaCl, 5.4mM KCl, 8.6mM Na₂PO₄), pH 7.2를 실행 완충액으로서 0.5mL/분의 일정 유속으로 사용했다. 사일로글로불린, 소 γ-글로불린, 닭 오브알부민, 말과 미오글로빈 및 비타민 B12(분자량 1,350 내지 670,000)로 구성된 BIORAD 겔 여과 표준(카탈로그 번호 151-1901)으로 컬럼을 교정했다. 용액에 잔류하는 단량체 항체의 양은 214nm 또는 280nm에서 UV 흡광도를 측정하고, 곡선하 피크 면적을 계산함으로써 결정되었다.

[0309] DSF 및 HPLC 분석에 기초하여, L-히스티딘, 염화나트륨, 폴리소르베이트 80을 포함하고, pH가 5.0 내지 6.2인 제형, 예를 들면, 제형 D1, D2, D3, D4, D6, D7, D10 및 D12이 보다 바람직하다고 생각된다. 예를 들면, 단일 투여에 바람직한 제형은 다음과 같다: 20mM L-히스티딘; 140mM 염화나트륨; 폴리소르베이트 80(0.05mg/mL); pH 5.5. 복수회 투여(방부제의 존재하)에 바람직한 제형은 다음과 같다:

[0310] 1. 20mM L-히스티딘; 140mM 염화나트륨; 폴리소르베이트 80(0.05mg/mL); 수크로오스(1-3%); m-크레졸(0.2%); pH 5.5; 및

- [0311] 2. 20mM L-히스티딘; 140mM 염화나트륨; 폴리소르베이트 80(0.05mg/mL); 트레할로스(1-3%); 메틸파라벤(0.9%); pH 5.5.
- [0312] **실시예 13**
- [0313] 개과 FcRn/B2M 결합이 증강된 변이체 개과 IgG-B 폴리펩티드의 스크리닝
- [0314] 폴리-His 태그를 갖는 개과 FcRn(서열번호 92) 및 개과 B2M(서열번호 93) 헤테로이량체 복합체를 HEK 세포에서 일시적으로 발현시키고, Ni-NTA 크로마토그래피를 사용하여 정제했다.
- [0315] 개과 IgG-B Fc 파지 라이브러리의 발현, 생물물리학적 특성 및 친화성(FASEBA)의 고속 스크리닝을 수행했다. 간단히 말해서, 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드의 개방 관독 프레임을 플라스미드 pFASEBA에 서브클로닝했다. 개과 IgG-B/개과 FcRn/개과 B2M 복합체의 3차원 단백질 모델링에 기초하여, 개과 IgG-B의 12개의 아미노산 위치가 IgG-B와 FcRn/B2M 사이의 결합에 잠재적으로 관여하는 것이 확인되었다. 동정된 개과 IgG-B의 12개 위치는 서열번호 90의 Thr(21), Leu(22), Leu(23), Ile(24), Ala(25), Thr(27), Gly(80), His(81), Gln(82), Leu(85), Met(201) 및 Asn(207)이었다.
- [0316] 개과 IgG-B Fc의 12개의 단일 부위 NNK 돌연변이 라이브러리를, 각각의 라이브러리가, 12개의 부위 각각으로 치환된 20개의 가능한 아미노산의 각각을 갖는 변이체 IgG-B Fc 폴리펩티드를 포함하도록 제조했다. 각 파지 라이브러리는 pH 6.0에서 개과 FcRn/B2M 복합체에 대해 패닝되었다. 3회의 패닝 후, 합계 53개의 Fc 파지 클론은, FcRn/B2M 결합이 증강될 가능성이 있는 것으로 동정되었고, 돌연변이가 서열분석에 의해 동정되었다.
- [0317] SASA 태그를 갖는 53개의 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 각각을 발현하는 단일 이. 콜라이 콜로니를 배양하고, Fc 폴리펩티드를 발현하도록 유도했다. 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드를 포함하는 세포 배양 배지를, 플레이트 또는 비아코어 칩 상에서 고정화 BSA에 노출시켰다. 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드가 결합된 플레이트 또는 칩을 가용성 개과 FcRn/B2M 복합체에 노출시켜, pH 6에서 느린 오프 속도(koff)를 스크리닝했다. 야생형 IgG-B Fc 폴리펩티드와 비교하여, 개과 FcRn/B2M 복합체로 보다 느린 koff를 나타내는 각 변이체 IgG-B Fc 폴리펩티드가 동정되었다. 4개의 리드 변이체 개과 IgG-B 폴리펩티드가 동정되었다: L(23)Y(서열번호 95; "Y00"); L(23)F(서열번호 94; "F00"); L(23)M; 및 L(23)S.
- [0318] 리드 변이체 개과 IgG-B 폴리펩티드 각각의 koff를 추가로 조사했다. 비오틴화된 개과 FcRn/B2M 복합체를 비아코어 칩 상에 고정화하고, pH 6.0에서 비아코어 T200을 사용하여 분석물로서 각 변이체 개과 IgG-B 폴리펩티드에 노출시켰다. 야생형 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드의 koff(1/s)는 1.22×10^{-1} 이었고; 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 L(23)Y("Y00")의 koff(1/s)는 1.38×10^{-2} 이었고; 변이체 IgG-B Fc 폴리펩티드 L(23)F("F00")의 koff(1/s)는 6.31×10^{-2} 및 8.47×10^{-2} 이었고; 변이체 개과 IgG-B 폴리펩티드 L(23)M의 koff(1/s)는 1.26×10^{-1} 이었고; 변이체 개과 IgG-B 폴리펩티드 L(23)S의 koff(1/s)는 2.41×10^{-1} 이었다.
- [0319] 비아코어 T200을 사용하여 결합 분석을 수행했다. 간단히 말해서, SASA 태그를 갖는 리드 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드를 각각 시리즈 S 센서 칩 CM5에 고정화했다. 각 변이체 IgG-B Fc 폴리펩티드와 다양한 농도의 개과 FcRn/B2M 복합체(12.5, 25, 50, 100 및 200nM)의 회합을 정상 상태에 도달할 때까지 25°C에서 모니터링했다. 10mM HEPES, 500mM NaCl, 3mM EDTA, 0.005% 트윈-20, pH 6.0 실행 완충액을 사용했다. 완충액 단독 블랭크 곡선을 대조군으로 사용했다. 결과를 도 10 내지 도 14에 나타냈다. 야생형 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드의 정상 상태 Kd는 1.25×10^{-6} 이었고(도 14); 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 L(23)Y("Y00")의 정상 상태 Kd는 1.13×10^{-7} 이었고(도 15); 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 L(23)F("F00")의 정상 상태 Kd는 3.67×10^{-7} 이었고(도 16); 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 L(23)M의 정상 상태 Kd는 4.06×10^{-7} 이었고(도 17); 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 YTE의 정상 상태 Kd는 8.62×10^{-8} 이었다(도 18).
- [0320] **실시예 14**
- [0321] 개과 IgG의 Phe 돌연변이는 개과 FcRn 상호작용을 증강시킨다
- [0322] FcRn에 대한 변이체 개과 Fc 폴리펩티드의 친화성을 키메라 항체와 관련하여 평가했다. 개과 카과 경쇄에 융합된 항체 가변 경쇄, 및 서열번호 96(F00; 단백질 A+; C1q-; CD16-) 또는 서열번호 97(단백질 A+; C1q+; CD16+)을 포함하는 변이체 개과 IgG-A Fc 폴리펩티드 및 서열번호 98(F00; 단백질 A+; C1q-; CD16-) 또는 서열번호

99(단백질 A+; C1q+; CD16+)를 포함하는 변이체 개과 IgG-D Fc 폴리펩티드에 융합된 가변 중쇄가 발현되었다.

[0323] 결합 분석은 바이오센서 옥테트레드(OctetRed)를 사용하여 다음과 같이 수행되었다. 간단히 말하면, 비오티닌화된 TNF α 를 스트렙타비딘 센서 칩에 포획했다. 20 μ g/mL에서 항체의 회합은 TNF α 에 결합했다. 이어서, 복합체를 사용하여, pH 6.0에서 개과 FcRn(50 μ g/mL)에 결합시켰다. 해리는 pH 7.2에서 수행했다.

[0324] Phe 돌연변이는, 키메라 변이체 개과 IgG-A "F00" 항체(도 19, A) 및 IgG-D "F00" 항체(도 19, B)의 결합 프로파일에 의해 나타난 바와 같이, Phe 돌연변이를 갖지 않는 키메라 변이체 개과 IgG-A(도 19, C) 및 Phe 돌연변이를 갖지 않는 IgG-D(도 19, D)와 비교하여, 낮은 pH(pH 6.0, 20mM 시트르산나트륨, 140mM NaCl)에서 개과 FcRn 결합을 증강시켰다. Phe 돌연변이를 갖는 키메라 돌연변이 개과 IgG-A 및 IgG-D 항체(도 19, A 및 B)는 낮은 pH (pH 6.0)에서 개과 FcRn과의 회합을 증강시키고, 중성 pH(PBS pH 7.2)에서 신속한 해리를 나타냈다. 키메라 변이체 개과 IgG-B "F00" 항체에서도, 유사한 증강된 결합 프로파일이 관찰되었다.

[0325] 실시예 15

[0326] 개과 IgG에서 Phe 돌연변이의 약물동태

[0327] 스프라그 다울리(Sprague Dawley) 랫트를 사용하여 약물동태 분석을 수행했다. 랫트에게, 2mg/kg의 키메라 돌연변이 개과 IgG-A "F00" 항체 및 Phe 돌연변이를 갖지 않는 키메라 돌연변이 개과 IgG-A를 피하 투여했다(그룹당 2마리의 랫트). 주사 전 및 주사 후 0.5, 1, 6, 24, 48, 72, 168, 216 및 336시간에 랫트로부터 혈청 샘플을 채취했다. 혈청 샘플 중의 개과 키메라 항체 농도는 하기와 같이 ELISA에 의해 측정했다.

[0328] 포획 항체(PBS 중 1 μ g/mL)를 96-웰 Maxisorp 플레이트에 각 웰 100 μ l로 코팅했다. 플레이트를 4℃에서 밤새 인큐베이팅하고, PBST(0.05% 트윈-20을 포함하는 PBS)로 5회 세척했다. 각각의 웰을 PBST 중 200 μ l의 5% BSA로 차단하고, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이팅했다. 플레이트를 PBST로 5회 세척했다. 대조군 항체의 희석액(1,000ng/mL 내지 0.1ng/mL)을 플레이트에 1회씩 첨가하고, 대조군 항체를 포함하지 않는 블랭크 웰을 사용하여 검량선을 작성했다. 혈청 샘플을 5% BSA-PBST로 10배, 20배 및 40배로 희석하여 제조하고, 플레이트에 첨가했다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이팅하고, PBST로 5회 세척했다. 100 μ l의 HRP-결합 항체(Bio-Rad, 카탈로그 번호 HCA204P)를 5% BSA-PBST 중 0.25 μ g/mL로 각 웰에 첨가했다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이팅하고, PBST로 5회 세척했다. 100 μ l 퀀타블루(QuantaBlu)(Thermo Scientific, 카탈로그 번호 15169)를 각 웰에 첨가했다. 형광은 325nm/420nm(발광/여기)에서 10 내지 15분 인큐베이팅 후에 측정되었다. 혈청 샘플 중의 항-TNF α 의 역가를 표준 곡선에 대해 계산했다.

[0329] IgG-A의 AUC_{0-336h}는 150970이었고, IgG-A "F00"은 848924ng/mL*hr이었다(도 20). 최종 반감기는 각각 33시간과 152시간으로 추정되었다. 따라서, 단일 Phe 돌연변이는 랫트에서 항체의 약물동태 프로파일을 현저히 증강시켰다.

[0330] 실시예 16

[0331] 개과, 고양이과, 말과의 IgG Fcs에서 Phe 돌연변이

[0332] 개과 IgG-A, IgG-B, IgG-C, 및 IgG-D Fc와 FcRn의 Phe 돌연변이 사이의 상호작용은 3차원 단백질 구조 분석을 사용하여 모델링되었다. Phe의 방향족 측쇄는 "WPE" 모티프의 Pro 소수성 환(π -CH)에서 개과 FcRn과 소수성 상호작용을 갖는 것으로 나타난다. 또한, Phe 소수성 측쇄는 동일한 "WPE" 모티프의 Pro에 인접하는 Glu 측쇄와 직접 접촉할 수 있다. 이 상호작용은, Glu 측쇄가 탈양성자화되어 중성 pH 등의 음으로 하전되는 경우, 에너지 페널티를 가질 수 있다. 따라서, Glu-H 상호작용에 대한 방향족 화합물을 최소화하기 위해, 어느 정도의 Glu 잔기의 양성자화가 필요할 수 있다. 이것은 Phe 돌연변이를 갖는 변이체 IgG와 FcRn 사이의 상호작용이 중성 pH에서 감소하는 이유를 설명할 수 있다. 단백질 구조 분석에 기초하여, 상호작용은 개과 IgG-A, IgG-B, IgG-C, 및 IgG-D Fc 사이에 보존되는 것으로 나타난다.

[0333] 추가로, 고양이과 IgG1a의 Phe 돌연변이와 IgG2 Fc의 상호작용은 고양이과 FcRn과 복합체를 형성한 경우에 모델링되었다. 개과 IgG Fc에서 관찰된 것과 동일한 상호작용이 고양이과 IgG Fc로 보존되는 것으로 나타났다.

[0334] 말과 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6 및 IgG7 Fc와 말과 FcRn와의 복합체에서 Phe 돌연변이 사이의 상호작용도 모델링되었다. 동일한 상호작용이 말과 IgG Fcs에서 유지되는 것으로 나타났다.

[0335] 실시예 17

- [0336] 기타 예시적 변이체 개과 IgG Fcs는 개과 FcRn 상호작용을 증강한다
- [0337] FcRn에 대한 추가의 변이체 개과 Fc 폴리펩티드의 친화성을 키메라 항체와 관련하여 평가했다. 개과 카과 경쇄에 융합된 항체 가변 경쇄, 및 야생형 IgG-B Fc 폴리펩티드(서열번호 90 포함), 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 OY0(서열번호 100 포함), 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 OYH(서열번호 101 포함), 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 OYY(서열번호 102 포함), 및 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 O0Y(서열번호 103 포함)에 융합된 가변 중쇄 서열을 발현시켰다.
- [0338] 결합 분석은 바이오센서 옥테트레드(OctetRed)를 사용하여 다음과 같이 수행되었다. 간단히 말하면, 비오틴화된 표적은 스트렙타비딘 센서 칩으로 포획되었다. 20 μ g/mL에서 항체의 회합은 비오틴화된 표적에 결합되었다. 이어서, 복합체를 사용하여 pH 6.0에서 개과 FcRn(50 μ g/mL)에 결합시켰다. 해리는 pH 7.2에서 수행했다.
- [0339] 키메라 돌연변이 개과 IgG-B 항체 각각은, 키메라 야생형 개과 IgG-B 항체와 비교하여, pH 6.0에서 개과 FcRn에 대한 결합의 증강을 나타내고, 각각은 중성 pH에서 상당한 해리 속도를 나타냈다(도 21).
- [0340] **실시예 18**
- [0341] 변이체 개과 IgG Fcs는 개과에서 생체내 항체의 반감기를 연장한다
- [0342] FcRn에 대한 변이체 개과 Fc 폴리펩티드의 생체내 반감기는 키메라 항체와 관련하여 평가되었다. 개과 카과 경쇄에 융합된 항체 가변 경쇄, 및 야생형 IgG-B Fc 폴리펩티드(서열번호 90 포함), 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 YTE(서열번호 104 포함), 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 OY0(서열번호 100 포함), 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 F00(서열번호 94 포함), 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 OYH(서열번호 101 포함) 및 변이체 개과 IgG-B Fc 폴리펩티드 Y00(서열번호 95 포함)에 융합된 가변 중쇄를 발현시키고, PBS, pH 7.2에서 40mg/mL로 정제했다.
- [0343] 개과 약물동태는 애브존션 시스템스 캘리포니아, 엘엘씨(Absorption Systems California, LLC)에서 실시되었다. 수컷 비글 개(약 8 내지 14kg)는 뉴욕주 노스 로즈의 마샬 바이오리소스(Marshall Bioresources)에서 구입했다. 연구에는 합계 12마리의 개가 사용되었고, 그룹당 n=2개의 개가 사용되었다. 6개의 항체는 4mg/kg으로 개에게 피하 투여했다. 혈청 샘플은 주사 전 및 주사 후 6, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 216, 264, 336, 504 및 672시간에 채취했다. 개과 키메라 항체 농도는 기재된 바와 같이 ELISA에 의해 측정했다. 144시간과 336시간 사이의 Cp를 Ln[Cp]로 변환하고, 이어서 $\text{Ln}[\text{Cp}]_t = -k \cdot t + \text{Ln}[\text{Cp}]_{144h}$ 형식의 선형 방정식에 적합시켰다. 이어서, 하기 표 6에 수록된 바와 같이, 종말 반감기를 구배 k로부터 계산했다. 개과 IgG-B Fc의 OY0, F00, OYH 및 Y00 돌연변이는 개에서 생체내 항체의 반감기를 현저히 개선했다. 연구로부터 수득된 경시적으로 정규화된 항체의 백분율을 도 22에 나타냈다.

표 6

- [0344] 개에서 항체 반감기에 대한 변이체 개과 IgG Fc의 효과

개	반감기(일수)
WT 1	13
WT 2	13
YTE 1	*21
YTE 2	15
OY0 1	*65
OY0 2	28
F00 1	*매우 긴
F00 2	23
OYH 1	22
OYH 2	23
Y00 1	33
Y00 2	39

- [0345] * 곡선 적합이 불충분하기 때문에, 데이터가 신뢰할 수 없는 경우가 있다.

도면

도면 1a

LC

```

M14      METDTLLLWVLLLVWPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESDVDTYGSFMMHWY
M18      METDTLLLWVLLLVWPGSTGDIVLTQSPASLAVSPGQRATISCRASESDVDTYGSFNIHWY
M19      METDTLLLWVLLLVWPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESDVDTYGSFMMHWY
M87      METDTLLLWVLLLVWPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISYRASKSVSTSGSYTHWN
          *****
          *:::.*.*.:**

M14      QQKSGQSPKLLIYRASNLSEGPAPRFGSGSRTDFTLTIDPVEADDVATYYCQSYEDPW
M18      QQKFGQSPKLLIYRASNLSEGPAPRFGSPGSLVDTFTLTINPVEDDVATYYCQSYEDPW
M19      QQKPGQPPLKLLIYRASNLSEGPAPRFGSGSRTDFTLTINPVEADDIATYYCQSYEDPW
M87      QQKPGQPPLLLIYLVSNLSEGVAPRFGSGSGSDFTLTINHPVEEEDAAATYYQHIRELTR
          ***:::.*::**
          *****
          *:::.*.*.:**

M14      TFGGGTKLEIKRADAAPTYSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKKWIDGSRQ
M18      TFGGGTKLEIKRADAAPTYSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKKWIDGSRQ
M19      TFGGGTKLEIKRADAAPTYSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKKWIDGSRQ
M87      SFGGGTKLEIKRADAAPTYSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKKWIDGSRQ
          .:*****
          *****
          *:::.*.*.:**

M14      NGVLNSWTDQSKDSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCETHKTSTSPIVKSFNRRNEC (서열번호 : 36)
M18      NGVLNSWTDQSKDSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCETHKTSTSPIVKSFNRRNEC (서열번호 : 37)
M19      NGVLNSWTDQSKDSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCETHKTSTSPIVKSFNRRNEC (서열번호 : 38)
M87      NGVLNSWTDQSKDSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCETHKTSTSPIVKSFNRRNEC (서열번호 : 39)
          *****
          *****
          *:::.*.*.:**

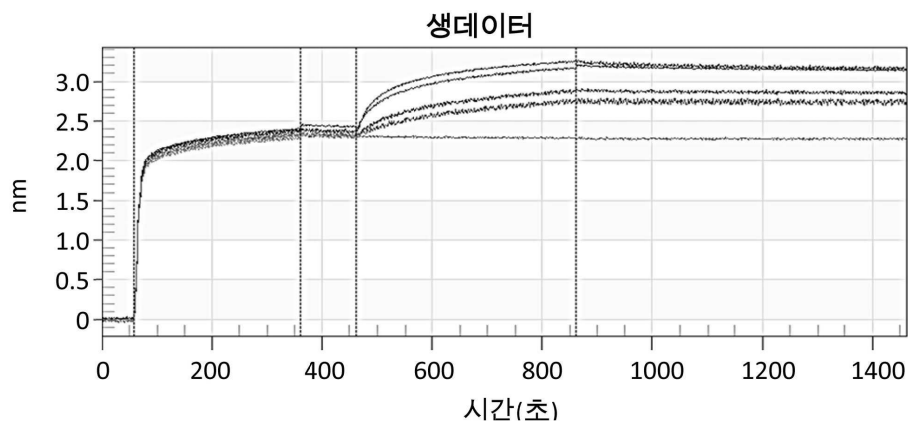
```

도면 1b

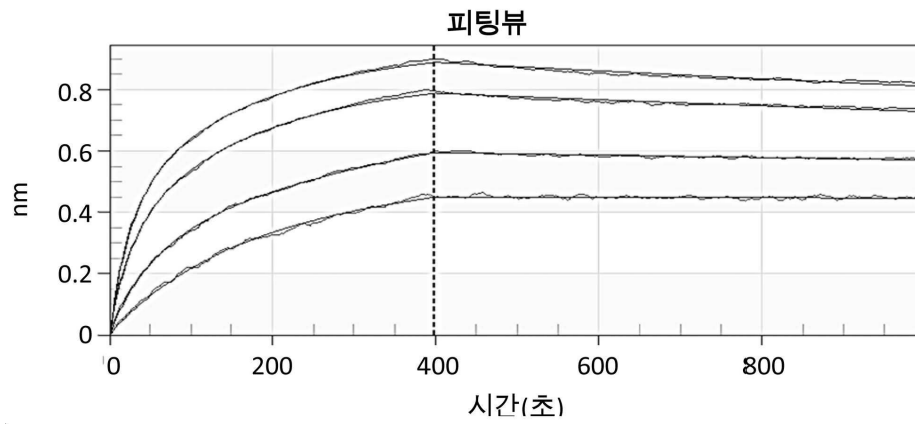
HC

[illegible]

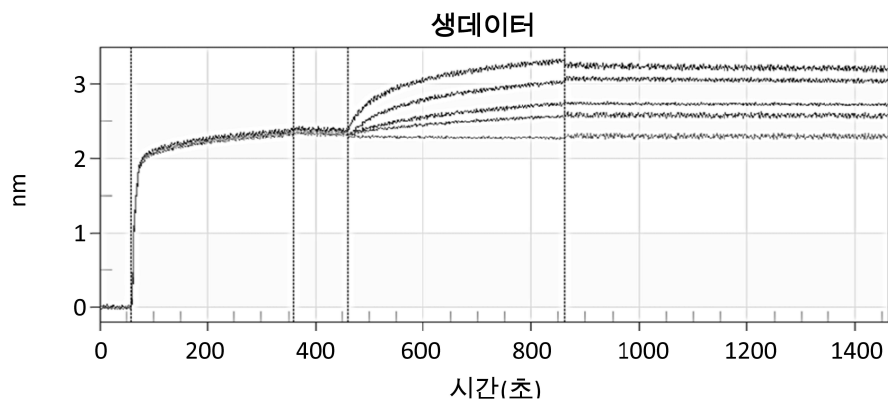
도면 2a



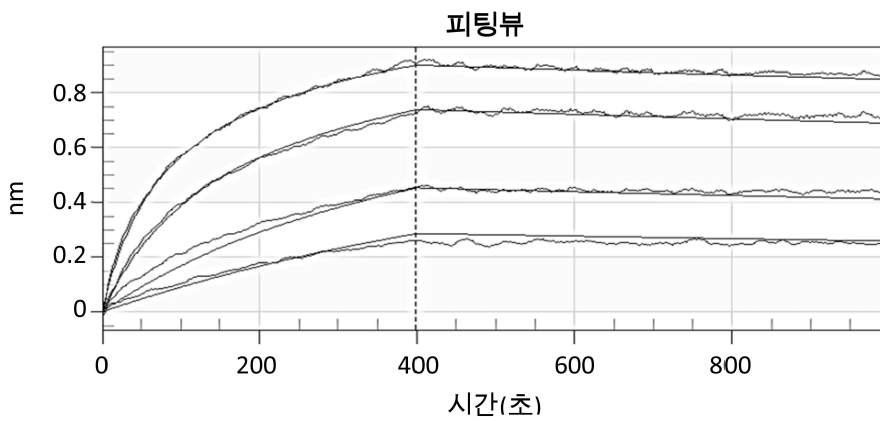
도면2b



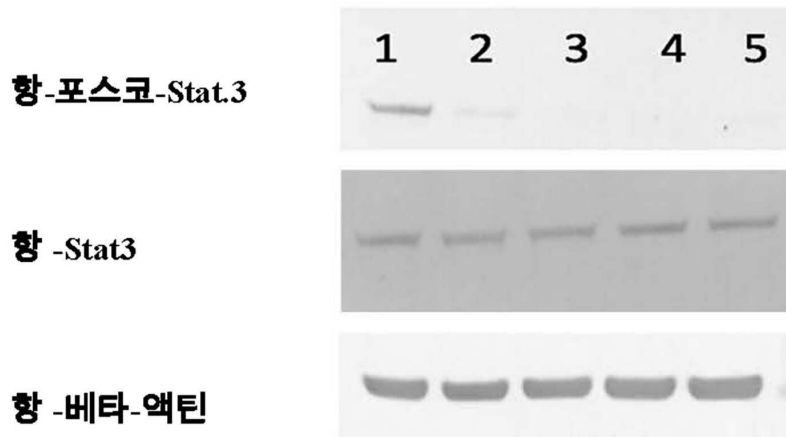
도면3a



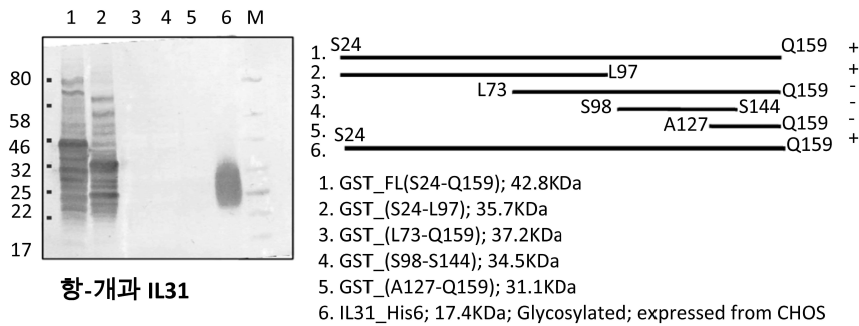
도면3b



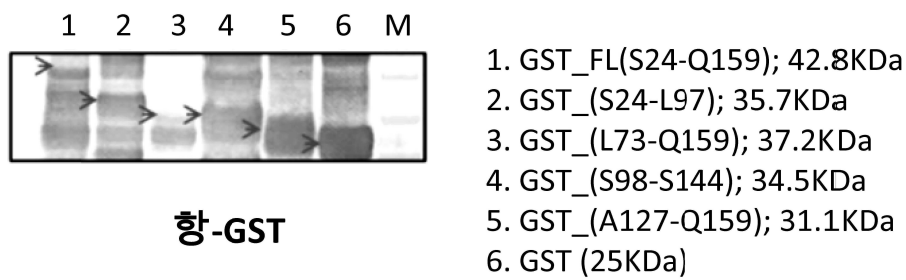
도면4



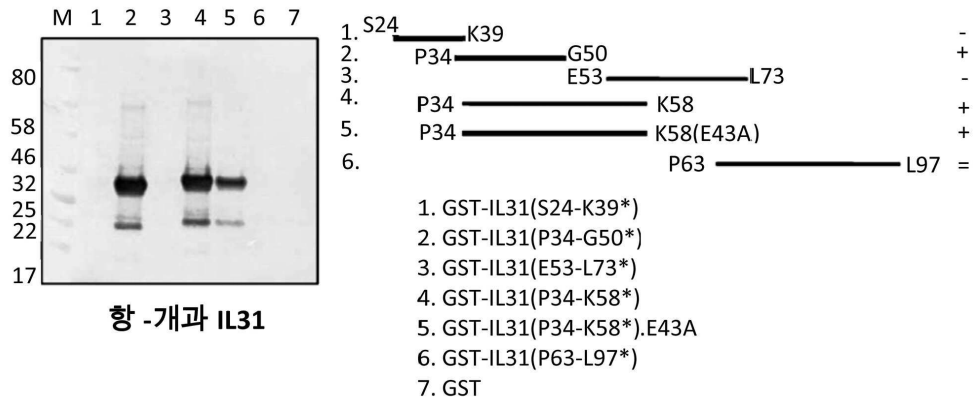
도면5a



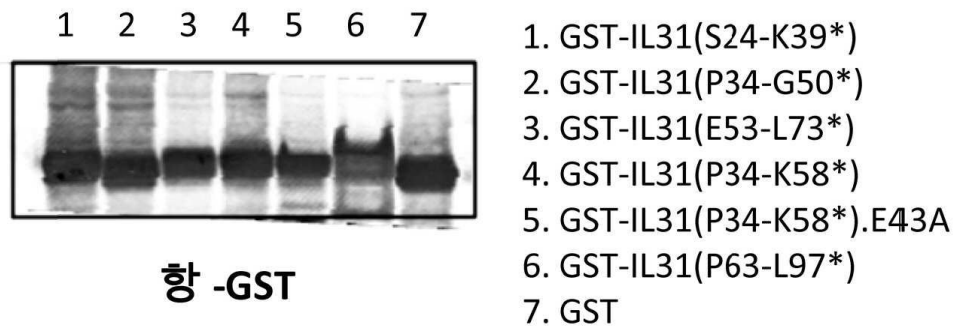
도면5b



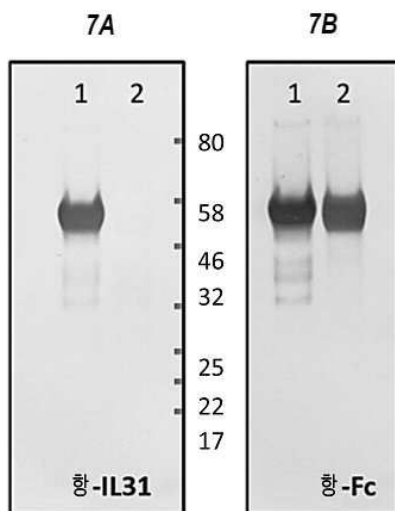
도면6a



도면6b

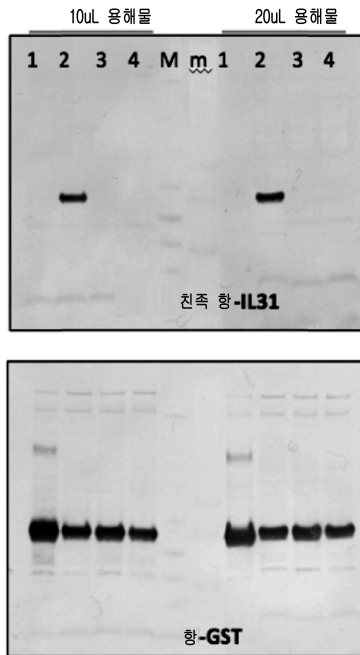


도면7



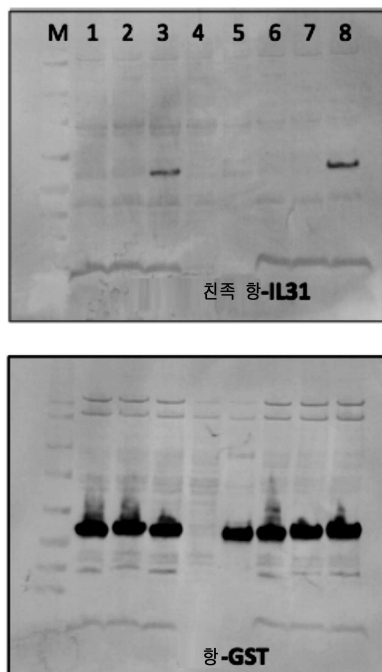
1. 고양이과 IL31-huFc-His6
2. 말 IL31-huFc-His6

도면8



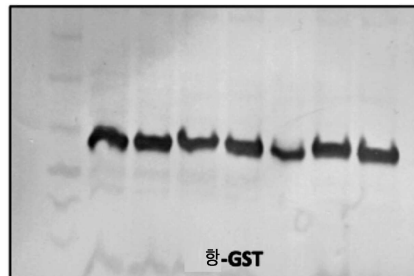
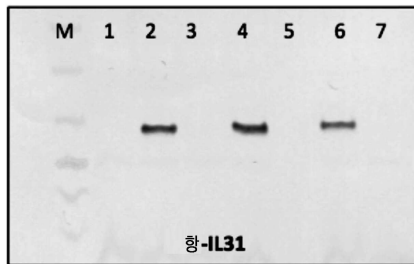
1. pGEX_GST
2. pGEX_GST-IL31. P12-E21*(클론 24-7)
3. pGEX_GST-IL31. E21-G28*(클론 21-2)
4. pGEX_GST-IL31. R16-P24*(클론 22-5)

도면9



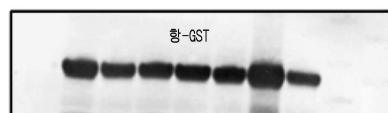
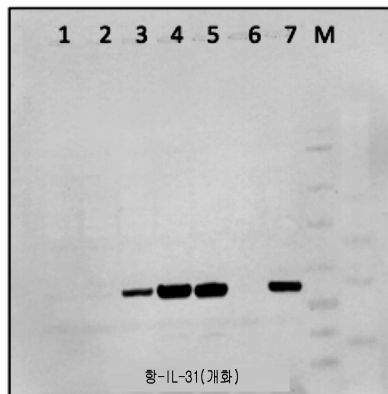
1. & 6. pGEX_GST IL31. D14-L20* (클론 s 51.4 & 51.2)
2. & 7. pGEX_GST-IL31. P12-I18*(클론 s 52.1 & 52.8)
3. & 8. pGEX_GST-IL31. P12-E21*.R16A (클론 s 53.1 & 53.8)
4. 용해물 플라스미드 없음. 5. pGST

도면10



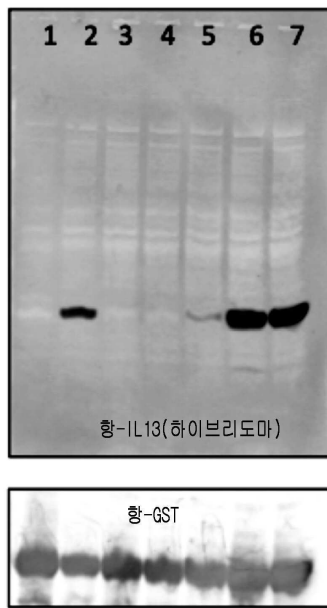
1. GST-IL31.P12-E21.D14A (#72.5)
2. GST-IL31.P12-E21.V15A (#73.4)
3. GST-IL31.P12-E21.K17A (#74.2)
4. GST-IL31.P12-E21. (#24.5)
5. GST
6. GST-IL31.P12-E21.V15A (#73.1)
7. GST-IL31.P12-E21.D14A (#72.7)

도면11



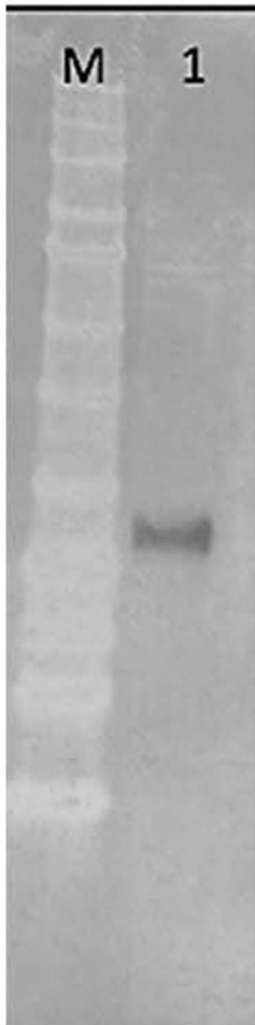
1. GST-IL31.P12-E21.P12A (#78.1)
2. GST-IL31.P12-E21.S13A (#80.3)
3. GST-IL31.P12-E21.I18A (#81.4)
4. GST-IL31.P12-E21.L20A (#77.3)
5. GST-IL31.P12-E21.I19A (#79.1)
6. GST
7. GST-IL31.P12-E21(#24.5)

도면12

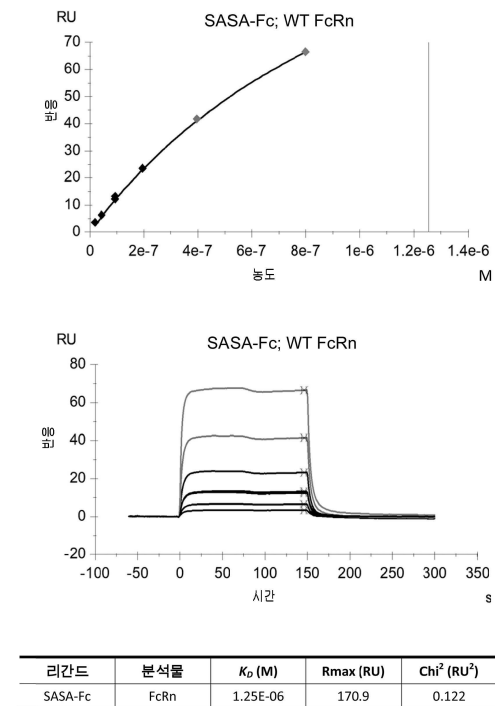


1. GST
2. GST-IL31.P12-E21 (#24.5)
3. GST-IL31.P12-E21.P12A (#78.6)
4. GST-IL31.P12-E21.S13A (#80.8)
5. GST-IL31.P12-E21.I18A (#81.8)
6. GST-IL31.P12-E21.I19A (#79.7)
7. GST-IL31.P12-E21.L20A (#77.5)

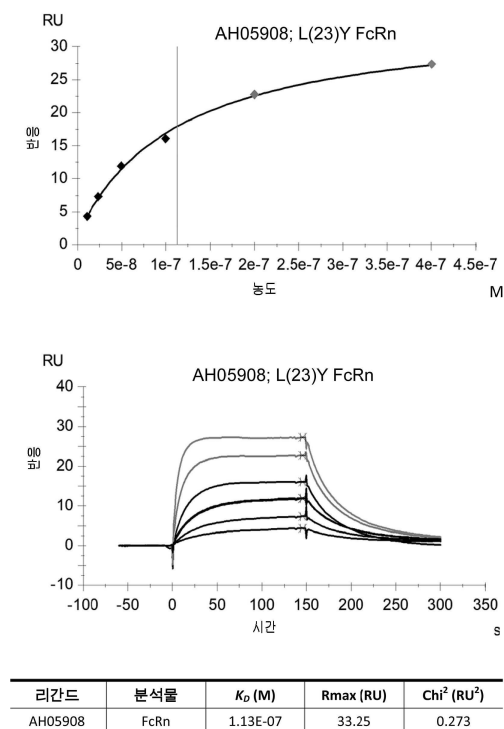
도면13



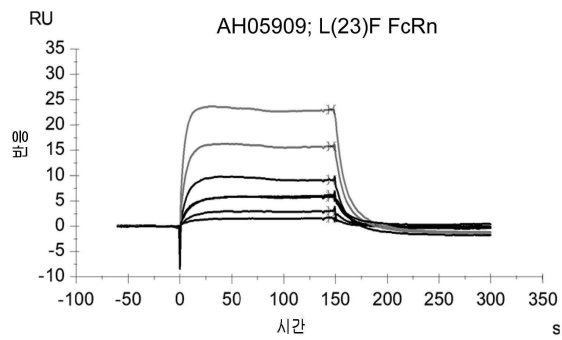
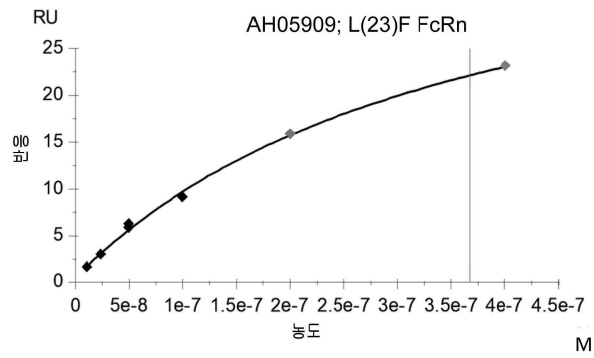
도면14



도면15

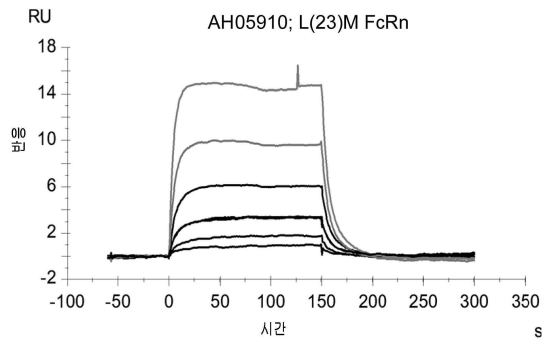
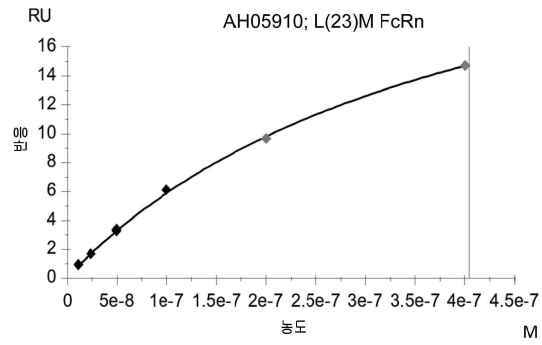


도면16



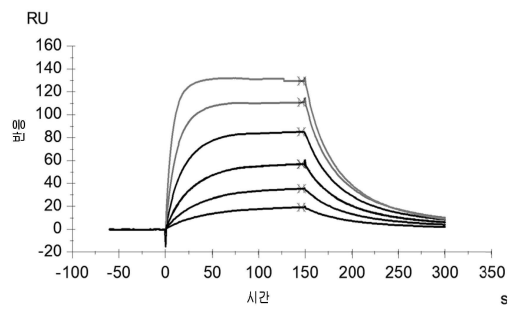
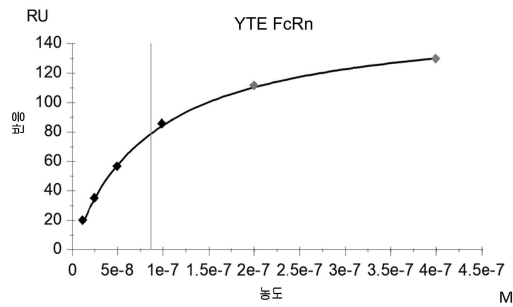
리간드	분석물	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
AH05909	FcRn	3.67E-07	43.43	0.17

도면17



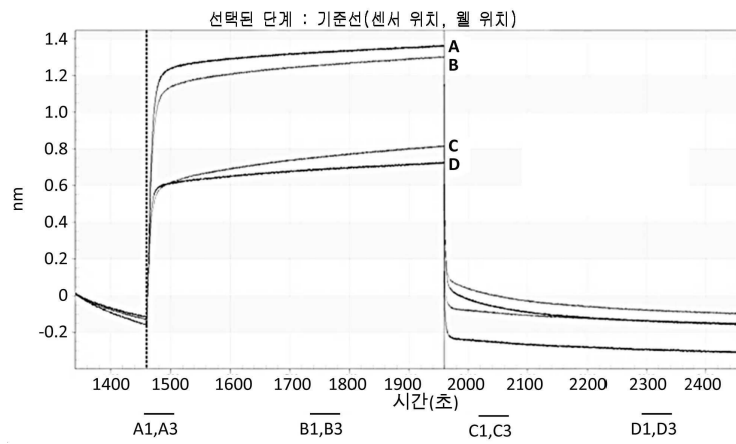
리간드	분석물	K_D (M)	Rmax (RU)	χ^2 (RU ²)
AH05910	FcRn	4.06E-07	29.53	0.0215

도면18

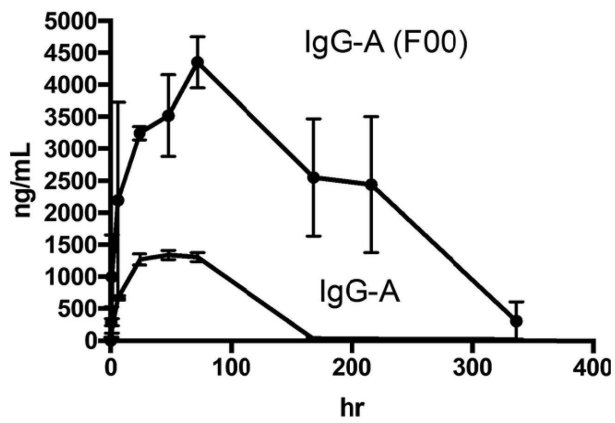


리간드	분석물	K_D (M)	Rmax (RU)	χ^2 (RU ²)
YTE	FcRn	8.62E-08	159	0.492

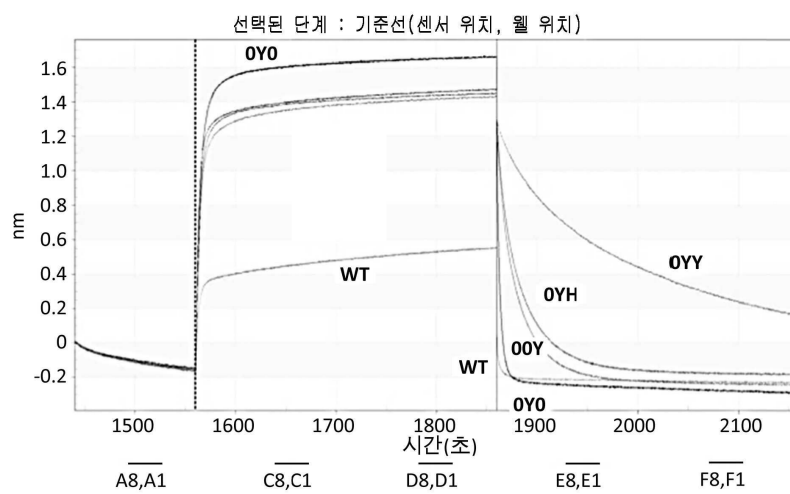
도면19



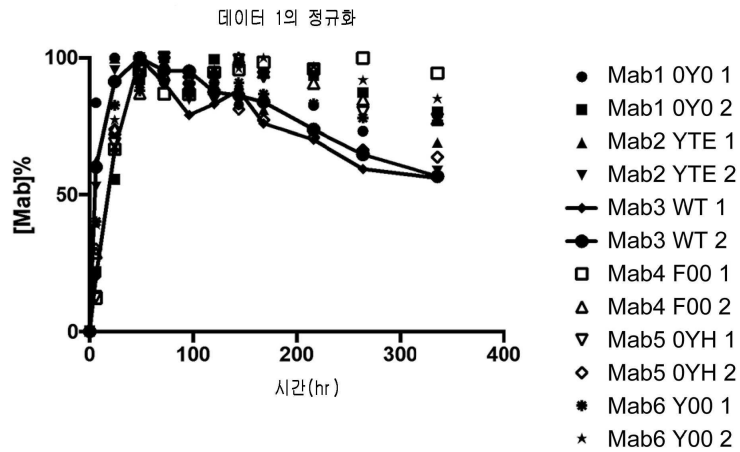
도면20



도면21



도면22



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> KINDRED BIOSCIENCES, INC.

LI, Shyr Jiann, et al.

<120> ANTI-IL31 ANTIBODIES FOR VETERINARY USE

<130> 01157-0034-00PCT

<150> US 63/014,033

<151> 2020-04-22

<150> US 63/014,549

<151> 2020-04-23

<160> 127

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable heavy chain CDR-H1 amino acid sequence of mouse antibody clones M14, M18, and M19

<400> 1

Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Trp

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable heavy chain CDR-H2 amino acid sequence of
mouse antibody clones M14 and M19

<400> 2

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable heavy chain CDR-H3 amino acid sequence of
mouse antibody clones M14, M18, and M19

<400> 3

Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable region heavy chain framework HC-FR1 amino
acid sequence of mouse antibody clone M14

<400> 4

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr

20 25

<210> 5

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable region heavy chain framework HC-FR2 amino acid sequence of mouse antibody clone M14

<400> 5

Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met Gly

1 5 10 15

<210> 6

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable region heavy chain framework HC-FR3 amino acid sequence of mouse antibody clone M14

<400> 6

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

1 5 10 15

Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable region heavy chain framework HC-FR4 amino acid sequence of mouse antibody clone M14

<400> 7

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 8

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable light chain CDR-L1 amino acid sequence of mouse antibody clones M14 and M19

<400> 8

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr Gly Asn Ser Phe Met His

1 5 10 15

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable light chain CDR-L2 amino acid sequence of
mouse antibody clones M14, M18, and M19

<400

> 9

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable light chain CDR-L3 amino acid sequence of
mouse antibody clones M14, M18, and M19

<400> 10

Gln Gln Ser Tyr Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 11

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable region light chain framework LC-FR1 amino
acid sequence of mouse antibody clone M14

<400> 11

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

20

<210> 12

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable region light chain framework LC-FR2 amino acid sequence of mouse antibody clone M14

<400> 12

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

1 5 10 15

<210> 13

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable region light chain framework LC-FR3 amino acid sequence of mouse antibody clone M14

<400> 13

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

1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable region light chain framework LC-FR4 amino acid sequence of mouse antibody clone M14

<400> 14

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 15

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized variable heavy chain amino acid sequence of mouse antibody clone M14

<400> 15

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

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met
35 40 45

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 16

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized variable light chain amino acid sequence of
mouse antibody clone M14

<400> 16

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

1 5 10 15

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

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Gln Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 17

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized heavy chain sequence from mouse antibody
clone M14 and canine IgG-A

<400> 17

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

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

130 135 140

Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu His Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

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

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

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

 Gln Gln Glu Pro Glu Arg Lys His Arg Met Thr Pro Pro Gln Leu Asp

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

<210> 18

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized heavy chain sequence from mouse antibody
 clone M14 and canine IgG-B

<400> 18

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

Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln

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

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

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

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

385 390 395 400
Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

 405 410 415
Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala

 420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser

 435 440 445
His Ser Pro Gly Lys

450

<210> 19

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized heavy chain sequence from mouse antibody
clone M14 and canine IgG-C

<400> 19

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Gln Ser Gly Ser Thr Val Ala Leu Ala
 130 135 140

Cys Leu Val Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160

Ser Val Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln
 165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Thr
 195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Ala Lys Glu Cys Glu Cys Lys Cys
 210 215 220

Asn Cys Asn Asn Cys Pro Cys Pro Gly Cys Gly Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Val Thr Ala
 245 250 255

Arg Thr Pro Thr Val Thr Cys Val Val Val Asp Leu Asp Pro Glu Asn
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Ser Lys Gln Val Gln Thr
 275 280 285

Ala Asn Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Ser Asn Gly Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp Leu Ser Gly Lys Gln
 305 310 315 320

Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Glu
 325 330 335

Ile Ile Ser Lys Thr Pro Gly Gln Ala His Gln Pro Asn Val Tyr Val
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Met Ser Lys Asn Thr Val Thr Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Asp Phe Phe Pro Pro Glu Ile Asp Val Glu Trp Gln

370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr Arg Met Thr Pro Pro
 385 390 395 400

Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Ile Ser Leu Ser His Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 20

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized heavy chain sequence from mouse antibody

clone M14 and canine IgG-D

<400> 20

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Val His Pro Ala Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Glu Ser Thr Cys Lys Cys

210 215 220

Ile Ser Pro Cys Pro Val Pro Glu Ser Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Arg Ile Thr Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Ile Thr Cys Val Val Leu Asp Leu Gly Arg Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys Glu Val His Thr Ala Lys Thr

275 280 285

Gln Pro Arg Glu Gln Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Pro Ile Glu His Gln Asp Trp Leu Thr Gly Lys Glu Phe Lys Cys

305 310 315 320

Arg Val Asn His Ile Gly Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Pro Lys Glu Leu Ser Ser Ser Asp Thr Val Thr Leu Thr Cys Leu

355 360 365
Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Glu Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn

370 375 380
Gly Gln Pro Glu Pro Glu Ser Lys Tyr His Thr Thr Ala Pro Gln Leu
385 390 395 400
Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asp Thr Phe Thr Cys Ala Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu Gln Asn His Tyr Thr Asp Leu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly

435 440 445
Lys

<210> 21

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized light chain sequence from mouse antibody
clone M14 and canine light chain constant region

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Gln Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr

85

90

95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100

105

110

Asn Asp Ala Gln Pro Ala Val Tyr Leu Phe Gln Pro Ser Pro Asp Gln

115

120

125

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

130

135

140

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Val Asp Gly Val Ile Gln Asp

145

150

155

160

Thr Gly Ile Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Lys Asp Ser Thr Tyr

165

170

175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Met Ser Ser Thr Glu Tyr Leu Ser His

180

185

190

Glu Leu Tyr Ser Cys Glu Ile Thr His Lys Ser Leu Pro Ser Thr Leu

195

200

205

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

210

215

220

<210>

22

<211> 159

<212> PRT

<213> Canis lupus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(159)

<223> Canine IL31 amino acid sequence

<400> 22

Met Leu Ser His Thr Gly Pro Ser Arg Phe Ala Leu Phe Leu Leu Cys

1

5

10

15

Ser Met Glu Thr Leu Leu Ser Ser His Met Ala Pro Thr His Gln Leu

20

25

30

Pro Pro Ser Asp Val Arg Lys Ile Ile Leu Glu Leu Gln Pro Leu Ser

35

40

45

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

Leu Lys Phe Gln His Glu Pro Glu Thr Glu Ile Ser Val Pro Ala Asp
 115 120 125
 Thr Phe Glu Cys Lys Ser Phe Ile Leu Thr Ile Leu Gln Gln Phe Ser
 130 135 140
 Ala Cys Leu Glu Ser Val Phe Lys Ser Leu Asn Ser Gly Pro Gln
 145 150 155

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> Canis lupus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(17)

<223> Canine IL31 epitope

<400> 23

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

<210> 24

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable light chain amino acid sequence of mouse
 antibody clone M14

<400> 24

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 Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 25

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable heavy chain amino acid sequence of mouse
antibody clone M14

<400> 25

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 26

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Chimeric variable light chain of mouse antibody clone

M14 and canine light chain constant region

<400> 26

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 Thr Tyr

20

25

30

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

35

40

45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100

105

110

Asn Asp Ala Gln Pro Ala Val Tyr Leu Phe Gln Pro Ser Pro Asp Gln

115

120

125

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

130

135

140

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

 195 200 205
 Ile Lys Ser Phe Gln Arg Ser Glu Cys Gln Arg Val Asp
 210 215 220

<210> 27

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Chimeric variable heavy chain of mouse antibody clone
 M14 and canine IgG-B

<400> 27

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

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

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

115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala Leu Ala
 130 135 140
 Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

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

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

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

 340 345 350
 Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser
 355 360 365

Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu
370 375 380

Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415
Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser
435 440 445

His Ser Pro Gly Lys
450

<210> 28

<211> 159

<212> PRT

<213> Felis catus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(159)

<223> Feline IL31 amino acid sequence NCBI ref: XP_011286140.1 [felis

catus]

<400> 28

Met Leu Ser His Ala Gly Pro Ala Arg Phe Ala Leu Phe Leu Leu Cys
1 5 10 15

Cys Met Glu Thr Leu Leu Pro Ser His Met Ala Pro Ala His Arg Leu
20 25 30

Gln Pro Ser Asp Val Arg Lys Ile Ile Leu Glu Leu Arg Pro Met Ser
35 40 45

Lys Gly Leu Leu Gln Asp Tyr Leu Lys Lys Glu Ile Gly Leu Pro Glu
50 55 60

Ser Asn His Ser Ser Leu Pro Cys Leu Ser Ser Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

His Ile Asn Gly Ser Ala Ile Leu Pro Tyr Phe Arg Ala Ile Arg Pro

85 90 95
 Leu Ser Asp Lys Asn Thr Ile Asp Lys Ile Ile Glu Gln Leu Asp Lys
 100 105 110
 Leu Lys Phe Gln Arg Glu Pro Glu Ala Lys Val Ser Met Pro Ala Asp
 115 120 125

Asn Phe Glu Arg Lys Asn Phe Ile Leu Ala Val Leu Gln Gln Phe Ser
 130 135 140
 Ala Cys Leu Glu His Val Leu Gln Ser Leu Asn Ser Gly Pro Gln
 145 150 155

<210> 29

<211> 209

<212> PRT

<213> Equus caballus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(209)

<223> Equine IL31 amino acid sequence

<400> 29

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

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

Gly Asn Ile Asn Ser Ser Ala Ile Leu Pro Tyr Phe Lys Ala Ile Ser
 85 90 95
 Pro Ser Leu Asn Asn Asp Lys Ser Leu Tyr Ile Ile Glu Gln Leu Asp
 100 105 110
 Lys Leu Asn Phe Gln Asn Ala Pro Glu Thr Glu Val Ser Met Pro Thr

115 120 125
 Asp Asn Phe Glu Arg Lys Arg Phe Ile Leu Thr Ile Leu Arg Trp Phe
 130 135 140

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

His

<210> 30

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Chimeric variable light chain of mouse antibody clone

M14 and feline light chain constant region

<400> 30

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 Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ser Pro

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Ser Asp Ala Gln Pro Ser Val Phe Leu Phe Gln Pro Ser Leu Asp Glu

115 120 125

Leu His Thr Gly Ser Ala Ser Ile Val Cys Ile Leu Asn Asp Phe Tyr

130 135 140

Pro Lys Glu Val Asn Val Lys Trp Lys Val Asp Gly Val Val Gln Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Met Ser Ser Thr Glu Tyr Gln Ser

180 185 190

His Glu Lys Phe Ser Cys Glu Val Thr His Lys Ser Leu Ala Ser Thr

195 200 205

Leu Val Lys Ser Phe Asn Arg Ser Glu Cys Gln Arg Glu

210 215 220

<210> 31

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: Chimeric variable heavy chain of mouse antibody clone

M14 and feline heavy chain constant region

<400> 31

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

 Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Cys Gly Thr Thr Ser Gly Ala Thr Val Ala Leu Ala
 130 135 140
 Cys Leu Val Leu Gly 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

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

 Gly Pro Ser Ile Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Ser
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Leu Val Val Asp Leu Gly Pro
 260 265 270
 Asp Asp Ser Asp Val Gln Ile Thr Trp Phe Val Asp Asn Thr Gln Val
 275 280 285
 Tyr Thr Ala Lys Thr Ser Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300

 Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Leu His Gln Asp Trp Leu Lys Gly

305 310 315 320
 Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Ser Lys Ser Leu Pro Ser Pro Ile
 325 330 335
 Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro His Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Val Leu Pro Pro Ala Gln Glu Glu Leu Ser Arg Asn Lys Val Ser
 355 360 365

Val Thr Cys Leu Ile Lys Ser Phe His Pro Pro Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ile Thr Gly Gln Pro Glu Pro Glu Asn Asn Tyr Arg Thr Thr
 385 390 395 400
 Pro Pro Gln Leu Asp Ser Asp Gly Thr Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415
 Ser Val Asp Arg Ser His Trp Gln Arg Gly Asn Thr Tyr Thr Cys Ser
 420 425 430

Val Ser His Glu Ala Leu His Ser His His Thr Gln Lys Ser Leu Thr
 435 440 445
 Gln Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 32

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Felinized variable light chain sequence from mouse
 antibody clone M14

<400> 32

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
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 Glu Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr

85 90 95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 33

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Felinized variable heavy chain sequence from mouse
antibody clone M14

<400> 33

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

20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Val
35 40 45

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

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

85 90 95
Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 34

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Felinized light chain sequence from mouse antibody
clone M14

<400> 34

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

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

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

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

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

Ser Asp Ala Gln Pro Ser Val Phe Leu Phe Gln Pro Ser Leu Asp Glu
115 120 125

Leu His Thr Gly Ser Ala Ser Ile Val Cys Ile Leu Asn Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Lys Glu Val Asn Val Lys Trp Lys Val Asp Gly Val Val Gln Asn
145 150 155 160

Lys Gly Ile Gln Glu Ser Thr Thr Glu Gln Asn Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Met Ser Ser Thr Glu Tyr Gln Ser
180 185 190

His Glu Lys Phe Ser Cys Glu Val Thr His Lys Ser Leu Ala Ser Thr

195 200 205
 Leu Val Lys Ser Phe Asn Arg Ser Glu Cys Gln Arg Glu
 210 215 220
 <210> 35
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Felinized heavy chain sequence from mouse antibody
 clone M14
 <400> 35
 Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
 20 25 30

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

 Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Cys Gly Thr Thr Ser Gly Ala Thr Val Ala Leu Ala
 130 135 140
 Cys Leu Val Leu Gly 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
Ala Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser		
180	185	190
Arg Trp Leu Ser Asp Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Pro Ser		
195	200	205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Arg Lys Thr Asp His Pro Pro Gly		
210	215	220
Pro Lys Pro Cys Asp Cys Pro Lys Cys Pro Pro Pro Glu Met Leu Gly		
225	230	235
Gly Pro Ser Ile Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Ser		
245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Leu Val Val Asp Leu Gly Pro		
260	265	270
Asp Asp Ser Asp Val Gln Ile Thr Trp Phe Val Asp Asn Thr Gln Val		
275	280	285
Tyr Thr Ala Lys Thr Ser Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr		
290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Leu His Gln Asp Trp Leu Lys Gly		
305	310	315
Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Ser Lys Ser Leu Pro Ser Pro Ile		
325	330	335
Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro His Glu Pro Gln Val		
340	345	350
Tyr Val Leu Pro Pro Ala Gln Glu Glu Leu Ser Arg Asn Lys Val Ser		
355	360	365
Val Thr Cys Leu Ile Lys Ser Phe His Pro Pro Asp Ile Ala Val Glu		
370	375	380
Trp Glu Ile Thr Gly Gln Pro Glu Pro Glu Asn Asn Tyr Arg Thr Thr		
385	390	395
Pro Pro Gln Leu Asp Ser Asp Gly Thr Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu		
405	410	415

Ser Val Asp Arg Ser His Trp Gln Arg Gly Asn Thr Tyr Thr Cys Ser
420 425 430

Val Ser His Glu Ala Leu His Ser His His Thr Gln Lys Ser Leu Thr
435 440 445

Gln Ser Pro Gly Lys
450

<210> 36

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light chain amino acid sequence of mouse antibody
clone M14

<400> 36

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Val Asp Thr Tyr Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser

50 55 60

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys

100 105 110

Gln Gln Ser Tyr Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

115 120 125

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

130 135 140

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

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

 195 200 205
 Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
 210 215 220
 Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 37

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light chain amino acid sequence of mouse antibody
 clone M18

<400> 37

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

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

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

Gln Gln Ser Tyr Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly

165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235

<210> 38

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light chain amino acid sequence of mouse antibody
clone M19

<400> 38

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Val Asp Thr Tyr Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

100 105 110

Gln Gln Ser Tyr Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly

165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235

<210> 39

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light chain amino acid sequence of mouse antibody
clone M87

<400> 39

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
20 25 30
Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Tyr Arg Ala Ser Lys Ser
35 40 45
Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn Gln Gln Lys Pro
50 55 60
Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95
Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110
Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125
Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
130 135 140
Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
145 150 155 160
Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
165 170 175
Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
180 185 190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
195 200 205
Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
210 215 220
Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235
<210> 40
<211> 152
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable and hinge heavy chain amino acid sequence of
mouse antibody clone M14

<400> 40

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

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

20 25 30
Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile

35 40 45
Thr Ser Gly Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu

50 55 60
Glu Tyr Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro

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

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

100 105 110
Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

115 120 125
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser

130 135 140
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser

145 150

<210> 41

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable and hinge heavy chain amino acid sequence of
mouse antibody clone M18

<400> 41

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

1 5 10 15

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

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

85 90 95
Tyr Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
100 105 110
Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
115 120 125
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
130 135 140
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser
145 150

<210> 42

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable and hinge heavy chain amino acid sequence of
mouse antibody clone M19

<400> 42

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

35 40 45

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

100 105 110
 Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 115 120 125
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
 130 135 140
 Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser
 145 150

<210> 43

<211> 154

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable and hinge heavy chain amino acid sequence of

mouse antibody clone M87

<400> 43

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

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

85 90 95
Gln Ser Ile Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Ser
100 105 110
Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Cys Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
130 135 140
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser
145 150

<210> 44

<211> 137

<212> PRT

<213> Canis lupus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(137)

<223> Mature canine IL31 amino acid sequence

<400> 44

Ser Ser His Met Ala Pro Thr His Gln Leu Pro Pro Ser Asp Val Arg
1 5 10 15

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

Ile Asp Lys Ile Ile Glu Gln Leu Asp Lys Leu Lys Phe Gln His Glu
85 90 95
Pro Glu Thr Glu Ile Ser Val Pro Ala Asp Thr Phe Glu Cys Lys Ser
100 105 110
Phe Ile Leu Thr Ile Leu Gln Gln Phe Ser Ala Cys Leu Glu Ser Val

115 120 125
Phe Lys Ser Leu Asn Ser Gly Pro Gln
130 135
<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<
213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL31 epitope
<220><221> misc_feature
<223> See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(5)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 45

Pro Ser Asp Xaa Xaa Lys Ile
1 5
<210> 46
<211> 164
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(164)
<223> Human IL31 precursor amino acid sequence NCBI ref:

NP_001014358.1
<400> 46
Met Ala Ser His Ser Gly Pro Ser Thr Ser Val Leu Phe Leu Phe Cys
1 5 10 15
Cys Leu Gly Gly Trp Leu Ala Ser His Thr Leu Pro Val Arg Leu Leu
20 25 30
Arg Pro Ser Asp Asp Val Gln Lys Ile Val Glu Glu Leu Gln Ser Leu
35 40 45
Ser Lys Met Leu Leu Lys Asp Val Glu Glu Glu Lys Gly Val Leu Val

50

55

60

Ser Gln Asn Tyr Thr Leu Pro Cys Leu Ser Pro Asp Ala Gln Pro Pro

65

70

75

80

Asn Asn Ile His Ser Pro Ala Ile Arg Ala Tyr Leu Lys Thr Ile Arg

85

90

95

Gln Leu Asp Asn Lys Ser Val Ile Asp Glu Ile Ile Glu His Leu Asp

100

105

110

Lys Leu Ile Phe Gln Asp Ala Pro Glu Thr Asn Ile Ser Val Pro Thr

115

120

125

Asp Thr His Glu Cys Lys Arg Phe Ile Leu Thr Ile Ser Gln Gln Phe

130

135

140

Ser Glu Cys Met Asp Leu Ala Leu Lys Ser Leu Thr Ser Gly Ala Gln

145

150

155

160

Gln Ala Thr Thr

<210> 47

<211> 177

<212> PRT

<213> *Odobenus rosmarus divergens*

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(177)

<223> Predicted walrus IL31 amino acid sequence NCBI ref:

XP_004395998.1 [*odobenus rosmarus divergens*]

<400> 47

Met Leu Ser His Ala Gly Pro Ala Arg Phe Ala Leu Phe Leu Leu Cys

1

5

10

15

Phe Met Gly Thr Ser Leu Thr Ser Gln Thr Ala Pro Ile His Gln Leu

20

25

30

His Pro Ser Asp Val Arg Lys Ile Ile Leu Glu Leu Gln Pro Leu Ser

35

40

45

Lys Gly Leu Leu Glu Asp Tyr Leu Lys Lys Glu Met Gly Val Pro Glu

50					55					60									
Ser	Asn	His	Phe	Leu	Leu	Pro	Cys	Leu	Thr	Ser	Asp	Ser	Gln	Pro	Pro				
65					70					75					80				
Arg	Ile	Asn	Ser	Ser	Ala	Ile	Leu	Pro	Tyr	Phe	Arg	Ala	Ile	Arg	Pro				
85					90					95									
Leu	Ser	Asp	Lys	Asn	Thr	Ile	Asn	Lys	Ile	Ile	Glu	Gln	Leu	Asp	Lys				
100					105					110									
Leu	Lys	Phe	Gln	His	Glu	Pro	Glu	Thr	Glu	Val	Ser	Val	Pro	Ala	Asp				
115					120					125									
Thr	Phe	Glu	Ser	Lys	Ser	Phe	Ile	Leu	Ala	Ile	Leu	Gln	Gln	Phe	Ser				
130					135					140									
Ala	Cys	Leu	Asp	His	Val	Phe	Lys	Ser	Leu	Asn	Pro	Gly	Pro	Gln	Gln				
145					150					155					160				
Val	Met	Gln	Gly	His	Leu	Ile	Glu	Pro	Ile	Pro	Ser	Gly	Thr	Ala	Asp				
165					170					175									
Val																			

<210> 48

<211> 187

<212> PRT

<213> Odobenus rosmarus divergens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(187)

<223> Walrus_IL31_His6

<400> 48

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

Lys Gly Leu Leu Glu Asp Tyr Leu Lys Lys Glu Met Gly Val Pro Glu

50

55

60

Ser Asn His Phe Leu Leu Pro Cys Leu Thr Ser Asp Ser Gln Pro Pro

65

70

75

80

Arg Ile Asn Ser Ser Ala Ile Leu Pro Tyr Phe Arg Ala Ile Arg Pro

85

90

95

Leu Ser Asp Lys Asn Thr Ile Asn Lys Ile Ile Glu Gln Leu Asp Lys

100

105

110

Leu Lys Phe Gln His Glu Pro Glu Thr Glu Val Ser Val Pro Ala Asp

115

120

125

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

130

135

140

Ala Cys Leu Asp His Val Phe Lys Ser Leu Asn Pro Gly Pro Gln Gln

145

150

155

160

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

165

170

175

Val Gly Ser Gly Ser His His His His His His

180

185

<210> 49

<211> 163

<212> PRT

<213> Papio anubis

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(163)

<223> Predicted olive baboon IL31 amino acid sequence NCBI ref:
XP_003907358.1 [papio anubis]

<400> 49

Met Ala Ser His Ser Gly Pro Ala Thr Ser Val Leu Phe Leu Leu Cys

1

5

10

15

Cys Leu Gly Gly Trp Leu Thr Ser His Thr Leu Pro Val His Phe Leu

20

25

30

Gln Pro Ser Asp Ile Gln Lys Ile Val Glu Glu Leu Gln Ser Leu Ser

35 40 45

Lys Met Leu Leu Lys Asp Val Lys Glu Asp Lys Gly Val Leu Val Ser

50 55 60

Gln Asn Tyr Thr Leu Pro Cys Leu Thr Pro Asp Ala Gln Pro Pro Asn

65 70 75 80

Ile Ile His Ser Pro Ala Ile Arg Ala Tyr Leu Lys Thr Ile Arg Glu

85 90 95

Leu Asp Asn Lys Ser Val Ile Asp Glu Ile Ile Glu His Leu Asp Lys

100 105 110

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

115 120 125

Thr His Glu Cys Lys Arg Phe Ile Leu Thr Ile Ser Gln Gln Phe Ser

130 135 140

Glu Cys Met Asp Leu Ala Leu Lys Ser Leu Thr Ser Gly Ala Gln Gln

145 150 155 160

Ala Thr Thr

<210> 50

<211> 173

<212> PRT

<213> Papio anubis

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(173)

<223> Olive baboon_IL31_His6

<400> 50

Met Ala Ser His Ser Gly Pro Ala Thr Ser Val Leu Phe Leu Leu Cys

1 5 10 15

Cys Leu Gly Gly Trp Leu Thr Ser His Thr Leu Pro Val His Phe Leu

20 25 30

Gln Pro Ser Asp Ile Gln Lys Ile Val Glu Glu Leu Gln Ser Leu Ser

35 40 45
 Lys Met Leu Leu Lys Asp Val Lys Glu Asp Lys Gly Val Leu Val Ser
 50 55 60
 Gln Asn Tyr Thr Leu Pro Cys Leu Thr Pro Asp Ala Gln Pro Pro Asn
 65 70 75 80
 Ile Ile His Ser Pro Ala Ile Arg Ala Tyr Leu Lys Thr Ile Arg Glu
 85 90 95
 Leu Asp Asn Lys Ser Val Ile Asp Glu Ile Ile Glu His Leu Asp Lys
 100 105 110

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

 <210> 51

 <211> 159
 <212> PRT
 <213> Ursus maritimus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(159)
 <223> Predicted polar bear IL31 amino acid sequence NCBI ref:
 XP_008687166.1 [ursus maritimus]
 <400> 51
 Met Leu Ser Arg Ala Val Pro Ala Gly Phe Ala Leu Phe Leu Leu Cys
 1 5 10 15
 Tyr Met Glu Thr Leu Leu Thr Ser His Thr Ala Pro Thr His Arg Leu
 20 25 30
 Pro Pro Ser Asp Val Arg Lys Ile Ile Leu Glu Leu Gln Pro Leu Ser

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

100 105 110
 Leu Lys Phe Gln His Glu Pro Glu Thr Glu Val Ser Val Pro Ala Asp
 115 120 125
 Thr Phe Glu Gly Lys Ser Phe Ile Leu Thr Ile Leu Gln Gln Phe Ser
 130 135 140
 Ala Cys Leu Glu Arg Val Phe Lys Ser Leu Asn Pro Gly Ala Gln
 145 150 155

<210> 52

<211> 185

<212> PRT

<213> Leptonychotes weddellii

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(185)

<223> Predicted weddell seal IL31 amino acid sequence NCBI ref:
 XP_006746595.1 [leptonychotes weddellii]

<400> 52

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

Lys Gly Leu Leu Glu Asp Tyr Leu Lys Lys Glu Met Gly Val Pro Glu
 50 55 60

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

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

Met Tyr Glu Thr Leu Arg His His His
180 185

<210> 53

<211> 159

<212> PRT

<213> *Panthera tigris altaica*

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(159)

<223> Predicted amur tiger IL31 amino acid sequence NCBI ref:
XP_007079636.1 [*panthera tigris altaica*]

<400> 53

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

50 55 60
 Ser Asn His Ser Ser Leu Pro Cys Leu Ser Ser Asp Ser Gln Leu Pro
 65 70 75 80
 His Ile Asn Gly Ser Ala Ile Leu Pro Tyr Phe Arg Ala Ile Arg Pro

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

145 150 155
 <210> 54
 <211> 159
 <212> PRT
 <213> Acinonyx jubatus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(159)
 <223> Predicted cheetah IL31 amino acid sequence NCBI ref:
 XP_014919275.1 [acinonyx jubatus]
 <400> 54

Met Leu Ser His Ala Gly Pro Ala Arg Phe Ala Leu Phe Leu Leu Cys
 1 5 10 15
 Cys Met Glu Thr Leu Leu Pro Ser His Met Ala Pro Thr His Arg Leu
 20 25 30

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

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

Leu Ser Asp Lys Asn Thr Ile Asp Lys Ile Ile Glu Gln Leu Asp Lys
100 105 110

Leu Lys Phe Gln Arg Glu Pro Glu Ala Glu Val Ser Met Pro Ala Asp
115 120 125

Asn Phe Glu Arg Lys Asn Phe Ile Leu Ala Val Leu Gln Gln Phe Ser
130 135 140

Ala Cys Leu Glu His Val Leu Gln Ser Leu Asn Ser Gly Ser Gln
145 150 155

<210> 55

<211> 163

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(163)

<223> Predicted crab-eating macaque IL31 amino acid sequence GenBank
ref: EHH66805.1 [*macaca fascicularis*]

<400> 55

Met Ala Ser His Ser Gly Pro Ala Thr Ser Val Leu Phe Leu Leu Cys
1 5 10 15

Cys Leu Gly Gly Trp Leu Thr Ser His Thr Leu Pro Val His Phe Leu
20 25 30

Gln Pro Ser Asp Ile Gln Lys Ile Val Glu Glu Leu Gln Ser Leu Ser
35 40 45

Lys Met Leu Leu Lys Asp Val Lys Glu Asp Lys Gly Val Leu Val Ser
50 55 60

Gln Asn Tyr Thr Leu Pro Cys Leu Thr Pro Asp Ala Gln Pro Pro Asn
65 70 75 80

Ile Ile His Ser Pro Ala Ile Arg Ala Tyr Leu Lys Thr Ile Arg Gln
85 90 95

Leu Asp Asn Lys Ser Val Ile Asp Glu Ile Ile Glu His Leu Asp Lys

100 105 110
 Leu Ile Phe Gln Asp Ala Pro Glu Thr Asn Ile Ser Val Pro Thr Asp
 115 120 125
 Thr His Glu Cys Lys Arg Phe Ile Leu Thr Ile Ser Gln Gln Phe Ser
 130 135 140
 Glu Cys Met Asp Leu Ala Leu Lys Ser Leu Thr Ser Gly Ala Gln Gln
 145 150 155 160
 Ala Thr Thr

<210> 56

<211> 158

<212> PRT

<213> Macaca mulatta

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(158)

<223> Predicted rhesus monkey IL31 amino acid sequence (partial)
 GenBank ref: EHH21279.1 [macaca mulatta]

<400> 56

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

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

Val Ile Asp Glu Ile Ile Glu His Leu Asp Lys Leu Ile Phe Gln Asp

100 105 110
Ala Pro Glu Thr Asn Ile Ser Val Pro Thr Asp Thr His Glu Cys Lys

115 120 125
Arg Phe Ile Leu Thr Ile Ser Gln Gln Phe Ser Glu Cys Met Asp Leu

130 135 140
Ala Leu Lys Ser Leu Thr Ser Gly Ala Gln Gln Ala Thr Thr

145 150 155

<210> 57

<211> 163

<212> PRT

<213> *Mandrillus leucophaeus*

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(163)

<223> Predicted drill IL31 amino acid sequence NCBI ref:

XP_011819882.1 [*mandrillus leucophaeus*]

<400> 57

Met Ala Ser His Ser Gly Pro Ala Thr Ser Val Leu Phe Leu Leu Cys

1 5 10 15

Cys Leu Gly Gly Trp Leu Thr Ser His Thr Leu Pro Val His Phe Leu

20 25 30

Gln Pro Ser Asp Ile Gln Lys Ile Val Lys Glu Leu Gln Ser Leu Ser

35 40 45

Lys Met Leu Leu Lys Asp Val Lys Glu Asp Lys Gly Val Leu Val Ser

50 55 60

Gln Asn Tyr Thr Leu Pro Cys Leu Thr Pro Asp Ala Gln Pro Pro Asn

65 70 75 80

Ile Ile His Ser Pro Ala Ile Arg Ala Tyr Leu Lys Thr Ile Arg Gln

85 90 95

Leu Asp Asn Arg Ser Val Ile Asp Glu Ile Ile Glu His Leu Asp Lys

100 105 110

Leu Ile Phe Gln Asp Ala Pro Glu Thr Asn Ile Ser Val Pro Thr Asp
 115 120 125
 Thr His Glu Cys Lys Arg Phe Ile Leu Thr Ile Ser Gln Gln Phe Ser
 130 135 140
 Glu Cys Met Asp Leu Ala Leu Lys Ser Leu Thr Ser Gly Ala Gln Gln
 145 150 155 160
 Ala Thr Thr

<210> 58

<211> 163

<212> PRT

<213> Chlorocebus sabaues

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(163)

<223> Predicted green monkey IL31 amino acid sequence NCBI ref:
 XP_008003211.1 [chlorocebus sabaues]

<400> 58

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

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

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

115 120 125
 Thr His Glu Cys Lys Arg Phe Ile Leu Thr Ile Ser Gln Gln Phe Ser
 130 135 140
 Glu Cys Met Asp Leu Ala Leu Lys Ser Leu Thr Ser Gly Ala Gln Gln
 145 150 155 160
 Ala Thr Thr

<210> 59

<211> 163

<212> PRT

<213> Cercocebus atys

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(163)

<223> Predicted sooty mangedey IL31 amino acid sequence NCBI ref:
 XP_011926625.1 [cercocebus atys]

<400> 59

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

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

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

Thr His Glu Cys Lys Arg Phe Ile Leu Thr Ile Ser Gln Gln Phe Ser
 130 135 140
 Glu Cys Met Asp Leu Ala Leu Lys Ser Leu Thr Ser Gly Ala Gln Gln
 145 150 155 160
 Ala Thr Thr

<210> 60

<211> 164

<212> PRT

<213> *Rhinopithecus roxellana*

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(164)

<223> Predicted golden snub-nosed monkey IL31 amino acid sequence NCBI
 ref: XP_010366647.1 [*rhinopithecus roxellana*]

<400> 60

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

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

Leu Ile Phe Gln Asp Ala Pro Glu Thr Asn Ile Ser Val Pro Thr Asp
 115 120 125
 Thr His Glu Cys Lys Arg Phe Ile Leu Thr Ile Ser Gln Gln Phe Ser

130 135 140
 Glu Cys Met Asp Leu Ala Leu Lys Ser Leu Thr Ser Gly Ala Gln Gln
 145 150 155 160
 Ala Thr Thr Tyr

<210> 61

<211> 163

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(163)

<223> Murine IL31 precursor amino acid sequence NCBI ref: NP_083870

[mus musculus]

<400> 61

Met Ile Phe His Thr Gly Thr Thr Lys Pro Thr Leu Val Leu Leu Cys

1 5 10 15

Cys Ile Gly Thr Trp Leu Ala Thr Cys Ser Leu Ser Phe Gly Ala Pro

20 25 30

Ile Ser Lys Glu Asp Leu Arg Thr Thr Ile Asp Leu Leu Lys Gln Glu

35 40 45

Ser Gln Asp Leu Tyr Asn Asn Tyr Ser Ile Lys Gln Ala Ser Gly Met

50 55 60

Ser Ala Asp Glu Ser Ile Gln Leu Pro Cys Phe Ser Leu Asp Arg Glu

65 70 75 80

Ala Leu Thr Asn Ile Ser Val Ile Ile Ala His Leu Glu Lys Val Lys

85 90 95

Val Leu Ser Glu Asn Thr Val Asp Thr Ser Trp Val Ile Arg Trp Leu

100 105 110

Thr Asn Ile Ser Cys Phe Asn Pro Leu Asn Leu Asn Ile Ser Val Pro

115 120 125

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

130 135 140

Leu Lys Gln Phe Ser Asn Cys Met Ala Glu Leu Gln Ala Lys Asp Asn

145 150 155 160

Thr Thr Cys

<210> 62

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable heavy chain CDR-H2 amino acid sequence of

mouse antibody clone M18

<400> 62

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 63

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable light chain CDR-L1 amino acid sequence of

mouse antibody clone M18

<400> 63

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr Gly Asn Ser Phe Ile His

1 5 10 15

<210> 64

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable light chain amino acid sequence of mouse

antibody clone M18

<400> 64

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ser Pro Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
35 40 45

Val Asp Thr Tyr Gly Asn Ser Phe Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80

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

Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Thr Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gln Ser Tyr Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125

Glu Ile Lys
130

<210> 65

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable light chain amino acid sequence of mouse
antibody clone M19

<400> 65

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
20 25 30

Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
35 40 45

Val Asp Thr Tyr Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80

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

85

90

95

Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

100

105

110

Gln Gln Ser Tyr Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

115

120

125

Glu Ile Lys

130

<210> 66

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable light chain amino acid sequence of mouse
antibody clone M87

<400> 66

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1

5

10

15

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

20

25

30

Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Tyr Arg Ala Ser Lys Ser

35

40

45

Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn Gln Gln Lys Pro

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

100

105

110

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

115

120

125

Glu Ile Lys

130

<210> 67

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable heavy chain amino acid sequence of mouse
antibody clone M18

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Thr Ser Gly Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu

50 55 60

Glu Tyr Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

115 120 125

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 68

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable heavy chain amino acid sequence of mouse
antibody clone M19

<400> 68

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

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

65 70 75 80
Ser Leu Lys Ser Arg Phe Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95
Tyr Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
100 105 110
Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
115 120 125
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 69

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable heavy chain amino acid sequence of mouse
antibody clone M87

<400> 69

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

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

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

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

130 135
 <210> 70
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Caninized M14 HC-FR1
 <400> 70

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

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr
 20 25

<210> 71
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Caninized M14 HC-FR2
 <400> 71

Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met Gly
 1 5 10 15

<210> 72
 <211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized M14 HC-FR3

<400> 72

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

1 5 10 15

Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 73

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternate caninized M14 HC-FR3

<400> 73

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys

35

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized M14 HC-FR4

<400> 74

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 75

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized M14 LC-FR1

<400> 75

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys

20

<210> 76

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized M14 LC-FR2

<400> 76

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

1 5 10 15

<210> 77

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized M14 LC-FR3

<400> 77

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

1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Pro Val Gln Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 78

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized M14 LC-FR4

<400> 78

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 79

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Felinized M14 HC-FR1

<400> 79

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr

20 25

<210> 80

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Felinized M14 HC-FR2

<400> 80

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

1 5 10 15

<210> 81

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Felinized M14 HC-FR3

<400> 81

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

1 5 10 15

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Leu Asn Asn Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala

20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys Ala

35

<210> 82

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Felinized M14 HC-FR4

<400> 82

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 83

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Felinized M14 LC-FR1

<400> 83

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys

20

<210> 84

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Felinized M14 LC-FR2

<400> 84

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

1 5 10 15

<210> 85

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Felinized M14 LC-FR3

<400> 85

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

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 86

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Felinized M14 LC-FR4

<400> 86

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 87

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternate variable heavy chain CDR-H2 amino acid

sequence of mouse antibody clone M18

<400> 87

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 88

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative canine IL31 epitope

<400> 88

Pro Ser Asp Val Arg Lys Ile

1 5

<210> 89

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternate variable heavy chain CDR-H2 amino acid

sequence of mouse antibody clones M14 and M19

<400> 89

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr

1 5 10

<210> 90

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Exemplary wild-type canine IgG-B Fc Protein A + Clq

+ CD16 +

<400> 90

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

1 5 10 15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Leu Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

20 25 30
Val Val Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp

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

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

65 70 75 80
His Gln Asp Trp Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn

85 90 95
Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly

100 105 110
Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

115 120 125
Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe

130 135 140
Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro

145 150 155 160
Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser

165 170 175
Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg

180 185 190
Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

195 200 205
Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
210 215 220
<210> 91
<211> 237
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Exemplary wild-type canine IgG-B Fc with hinge Protein
A + C1q + CD16 +
<400> 91
Pro Lys Arg Glu Asn Gly Arg Val Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys
1 5 10 15
Cys Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
20 25 30
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Leu Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr
35 40 45
Cys Val Val Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser
50 55 60
Trp Phe Val Asp Gly Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg
65 70 75 80
Glu Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile
85 90 95
Gly His Gln Asp Trp Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn
100 105 110
Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg
115 120 125
Gly Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu
130 135 140
Glu Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe
145 150 155 160
Phe Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu
165 170 175

Pro Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly
180 185 190

Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
195 200 205

Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn
210 215 220

His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
225 230 235

<210> 92
<211> 305
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Exemplary canine FcRn with poly-His
<400> 92

Met Gly Val Pro Arg Pro Arg Ser Trp Gly Leu Gly Phe Leu Leu Phe
1 5 10 15

Leu Leu Pro Thr Leu Arg Ala Ala Asp Ser His Leu Ser Leu Leu Tyr
20 25 30

His Leu Thr Ala Val Ser Ala Pro Pro Pro Gly Thr Pro Ala Phe Trp
35 40 45

Ala Ser Gly Trp Leu Gly Pro Gln Gln Tyr Leu Ser Tyr Asn Asn Leu
50 55 60

Arg Ala Gln Ala Glu Pro Tyr Gly Ala Trp Val Trp Glu Asn Gln Val
65 70 75 80

Ser Trp Tyr Trp Glu Lys Glu Thr Thr Asp Leu Arg Thr Lys Glu Gly
85 90 95

Leu Phe Leu Glu Ala Leu Lys Ala Leu Gly Asp Gly Gly Pro Tyr Thr
100 105 110

Leu Gln Gly Leu Leu Gly Cys Glu Leu Gly Pro Asp Asn Thr Ser Val
115 120 125

Pro Val Ala Lys Phe Ala Leu Asn Gly Glu Asp Phe Met Thr Phe Asp
130 135 140

Pro Lys Leu Gly Thr Trp Asn Gly Asp Trp Pro Glu Thr Glu Thr Val

145 150 155 160

Ser Lys Arg Trp Met Gln Gln Ala Gly Ala Val Ser Lys Glu Arg Thr

165 170 175

Phe Leu Leu Tyr Ser Cys Pro Gln Arg Leu Leu Gly His Leu Glu Arg

180 185 190

Gly Arg Gly Asn Leu Glu Trp Lys Glu Pro Pro Ser Met Arg Leu Lys

195 200 205

Ala Arg Pro Gly Ser Pro Gly Phe Ser Val Leu Thr Cys Ser Ala Phe

210 215 220

Ser Phe Tyr Pro Pro Glu Leu Gln Leu Arg Phe Leu Arg Asn Gly Leu

225 230 235 240

Ala Ala Gly Ser Gly Glu Gly Asp Phe Gly Pro Asn Gly Asp Gly Ser

245 250 255

Phe His Ala Trp Ser Ser Leu Thr Val Lys Ser Gly Asp Glu His His

260 265 270

Tyr Arg Cys Leu Val Gln His Ala Gly Leu Pro Gln Pro Leu Thr Val

275 280 285

Glu Leu Glu Ser Pro Ala Lys Ser Ser Gly Ser His His His His His

290 295 300

His

305

<210> 93

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Exemplary canine B2M

<400> 93

Met Ala Pro Arg Pro Ala Leu Ala Thr Ala Gly Phe Leu Ala Leu Leu

1 5 10 15

Leu Ile Leu Leu Ala Ala Cys Arg Leu Asp Ala Val Gln His Pro Pro

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

85 90 95
Thr Pro Asn Glu Gln Asp Glu Phe Ser Cys Arg Val Lys His Val Thr
100 105 110

Leu Ser Glu Pro Gln Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Asn
115 120 125

<210> 94

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Exemplary variant canine IgG-B Fc Protein A + C1q +
CD16 + L(23)F (F00)

<400> 94

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

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

65 70 75 80
His Gln Asp Trp Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn
85 90 95

Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly
100 105 110
Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
115 120 125
Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe
130 135 140
Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro
145 150 155 160
Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser
165 170 175
Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg
180 185 190
Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205
Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
210 215 220
<210> 95
<211> 220
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Exemplary variant canine IgG-B Fc Protein A + Clq +
CD16 + L(23)Y (Y00)
<400> 95
Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10 15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30
Val Val Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp
35 40 45
Phe Val Asp Gly Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu
50 55 60
Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly

65 70 75 80
His Gln Asp Trp Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn

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

100 105 110

Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe

130 135 140
Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro

145 150 155 160

Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser

165 170 175

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

180 185 190

Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

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

210 215 220

<210> 96

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Exemplary variant canine IgG-A Fc (F00; Protein A+;

C1q-; CD16 -) I(21)T; R(23)F; T(25)A; E(80)G; T(205)A; Q(207)H

<400> 96

Pro Val Pro Glu Pro Leu Gly Gly Pro Ser Val Leu Ile Phe Pro Pro

1 5 10 15

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Phe Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

20 25 30

Val Val Leu Asp Leu Gly Arg Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp

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

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

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

 <210>
 97
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Exemplary variant canine IgG-A Fc (Protein A+; C1q+;
 CD16 +) V2A; P5M; I21T; R23L; T25A; L35V; G38D; R39P; Q65E;
 E80G; R93K; H96N; I97K; D98A; T205A; Q207H
 <400> 97
 Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Leu Ile Phe Pro Pro

1	5	10	15												
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Leu	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
	20		25		30										
Val	Val	Val	Asp	Leu	Asp	Pro	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Ile	Ser	Trp
	35		40		45										
Phe	Val	Asp	Gly	Lys	Glu	Val	His	Thr	Ala	Lys	Thr	Gln	Ser	Arg	Glu
	50		55		60										
Glu	Gln	Phe	Asn	Gly	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Ile	Gly
65			70		75									80	
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Thr	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Lys	Val	Asn	Asn
	85		90		95										
Lys	Ala	Leu	Pro	Ser	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Arg	Gly
	100		105		110										
Arg	Ala	His	Lys	Pro	Ser	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Ser	Pro	Lys	Glu
	115		120		125										
Leu	Ser	Ser	Ser	Asp	Thr	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Leu	Ile	Lys	Asp	Phe
	130		135		140										
Tyr	Pro	Pro	Asp	Ile	Asp	Val	Glu	Trp	Gln	Ser	Asn	Gly	Gln	Gln	Glu
145			150		155									160	
Pro	Glu	Arg	Lys	His	Arg	Met	Thr	Pro	Pro	Gln	Leu	Asp	Glu	Asp	Gly
	165		170		175										
Ser	Tyr	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
	180		185		190										
Gln	Gly	Asp	Pro	Phe	Thr	Cys	Ala	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
	195		200		205										
His	Tyr	Thr	Asp	Leu	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys			
	210		215		220										
<210>															
	98														
<211> 221															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															

<220><223> Synthetic: Exemplary variant canine IgG-D Fc (F00; Protein A+;

C1q-; CD16 -) I(21)T; R(23)F; T(25)A; E(80)G; Q(205)A; Q(207)H

<400> 98

Pro Val Pro Glu Ser Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro

1 5 10 15

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Phe Ile Ala Arg Thr Pro Glu Ile Thr Cys

20 25 30

Val Val Leu Asp Leu Gly Arg Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp

35 40 45

Phe Val Asp Gly Lys Glu Val His Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

His Gln Asp Trp Leu Thr Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn His

85 90 95

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

100 105 110

Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Pro Lys Glu

115 120 125

Leu Ser Ser Ser Asp Thr Val Thr Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Glu Ser Lys Tyr His Thr Thr Ala Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly

165 170 175

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

180 185 190

Gln Gly Asp Thr Phe Thr Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn

195 200 205

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

210 215 220

<210> 99

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: Exemplary variant canine IgG-D Fc (Protein A+; Clq+;
CD16 +) V2A; S5M; I21T; R23L; T25A; L35V; G38D; R39P; Q65E;
E80G; R93K; H96N; I97K; G98A; Q207H

<400> 99

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

1 5 10 15

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Leu Ile Ala Arg Thr Pro Glu Ile Thr Cys

20 25 30

Val Val Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp

35 40 45

Phe Val Asp Gly Lys Glu Val His Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu

50 55 60

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly

65 70 75 80

His Gln Asp Trp Leu Thr Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn

85 90 95

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

100 105 110

Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Pro Lys Glu

115 120 125

Leu Ser Ser Ser Asp Thr Val Thr Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Glu Ser Lys Tyr His Thr Thr Ala Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly

165 170 175

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

180 185 190

Gln Gly Asp Thr Phe Thr Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn

195 200 205

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

210 215 220

<210> 100

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: Exemplary variant canine IgG-B Fc (0Y0) Protein A +

C1q + CD16 + Q(82)Y (0Y0)

<400> 100

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

1 5 10 15

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Leu Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

20 25 30

Val Val Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp

35 40 45

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

50 55 60

Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly

65 70 75 80

His Tyr Asp Trp Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn

85 90 95

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

100 105 110

Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

115 120 125

Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe

130 135 140

Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro

145 150 155 160

Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser

165 170 175

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

180 185 190

Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

195 200 205

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

210 215 220

<210> 101

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Exemplary variant canine IgG-B Fc (0YH) Gln82Tyr
Asn207His

<400> 101

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

1 5 10 15

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Leu Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

20 25 30

Val Val Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp

35 40 45

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

50 55 60

Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly

65 70 75 80

His Tyr Asp Trp Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn

85 90 95

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

100 105 110

Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

115 120 125

Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe

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

 Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His His His
 195 200 205
 Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 210 215 220
 <210> 102
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Exemplary variant canine IgG-B Fc (OYY) Gln82Tyr
 Asn207Tyr
 <400> 102
 Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 1 5 10 15

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

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

Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
115 120 125

Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe
130 135 140

Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro
145 150 155 160

Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser
165 170 175

Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg
180 185 190

Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Tyr His
195 200 205

Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 103

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Exemplary variant canine IgG-B Fc (00Y) Asn207Tyr

<400> 103

Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10 15

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

Val Val Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp
35 40 45

Phe Val Asp Gly Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu
50 55 60

Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly
65 70 75 80

His Gln Asp Trp Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn

85

90

95

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

100

105

110

Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

115

120

125

Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe

130

135

140

Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro

145

150

155

160

Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser

165

170

175

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

180

185

190

Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Tyr His

195

200

205

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

210

215

220

<210> 104

<

211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Exemplary variant canine IgG-B Fc (YTE) Leu23Tyr

Ala25Thr Thr27Glu

<400> 104

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

1

5

10

15

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys

20

25

30

Val Val Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp

35

40

45

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

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

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

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

<210> 105

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Exemplary variant canine IgG-B Fc Protein A + C1q -

CD16 - K(93)R K(97)I A(98)G L(23)F (F00)

<400> 105

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

Val Val Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp
35 40 45
Phe Val Asp Gly Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu
50 55 60
Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly
65 70 75 80
His Gln Asp Trp Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Arg Val Asn Asn
85 90 95
Ile Gly Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly
100 105 110
Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
115 120 125
Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe
130 135 140
Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro
145 150 155 160
Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser
165 170 175
Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg
180 185 190
Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205
Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
210 215 220
<210> 106
<211> 220
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Exemplary variant canine IgG-B Fc Protein A + Clq -
CD16 - K(93)R K(97)I A(98)G L(23)Y (Y00)
<400> 106

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

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

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

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

 195 200 205
Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 210 215 220

<210> 107

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Exemplary variant canine IgG-B Fc Protein A + Clq -
CD16 - K(93)R K(97)I A(98)G Q(82)Y (OY0)

<400> 107

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

1 5 10 15

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Leu Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

20 25 30

Val Val Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp

35 40 45

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

50 55 60

Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly

65 70 75 80

His Tyr Asp Trp Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Arg Val Asn Asn

85 90 95

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

100 105 110

Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

115 120 125

Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe

130 135 140

Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro

145 150 155 160

Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser

165 170 175

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

180 185 190

Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

195 200 205

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

210 215 220

<210> 108

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Chimeric variable heavy chain of mouse antibody clone
M14 and canine IgG-B C1q -, CD16 -, F00

<400> 108

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

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

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

Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
195 200 205

Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg Glu Asn Gly Arg Val
210 215 220

Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Phe
245 250 255

Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Leu Asp Pro
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys Gln Met
275 280 285

Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp Leu Lys Gly
305 310 315 320

Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile
325 330 335

Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln Pro Ser Val
340 345 350

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

Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu
370 375 380

Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser

435 440 445

His Ser Pro Gly Lys

450

<210> 109

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Chimeric variable heavy chain of mouse antibody clone

M14 and canine IgG-B C1q -, CD16 -, Y00

<400> 109

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
195 200 205

Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg Glu Asn Gly Arg Val
210 215 220

Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
245 250 255

Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Leu Asp Pro
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys Gln Met
275 280 285

Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp Leu Lys Gly
305 310 315 320

Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile
325 330 335

Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln Pro Ser Val
340 345 350

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

Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu
370 375 380

Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala

420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser
435 440 445

His Ser Pro Gly Lys
450
<210> 110
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Chimeric variable heavy chain of mouse antibody clone
M14 and canine IgG-B C1q -, CD16 -, 0Y0
<400> 110
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

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

Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala Leu Ala
130 135 140
Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145						150						155						160	
Ser	Gly	Ser	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ser	Val	Leu	Gln				
					165					170					175				
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Met	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser				
					180					185					190				
Arg	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Phe	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser				
					195					200					205				
Lys	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Pro	Val	Pro	Lys	Arg	Glu	Asn	Gly	Arg	Val				
					210					215					220				
Pro	Arg	Pro	Pro	Asp	Cys	Pro	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Met	Leu	Gly				
225					230					235					240				
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Leu				
					245					250					255				
Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Leu	Asp	Pro				
					260					265					270				
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Gly	Lys	Gln	Met				
					275					280					285				
Gln	Thr	Ala	Lys	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Gly	Thr	Tyr				
290					295					300									
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Ile	Gly	His	Tyr	Asp	Trp	Leu	Lys	Gly				
305					310					315					320				
Lys	Gln	Phe	Thr	Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ser	Pro	Ile				
					325					330					335				
Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Arg	Gly	Gln	Ala	His	Gln	Pro	Ser	Val				
					340					345					350				
Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Leu	Ser	Lys	Asn	Thr	Val	Ser				
355					360					365									
Leu	Thr	Cys	Leu	Ile	Lys	Asp	Phe	Phe	Pro	Pro	Asp	Ile	Asp	Val	Glu				
370					375					380									
Trp	Gln	Ser	Asn	Gly	Gln	Gln	Glu	Pro	Glu	Ser	Lys	Tyr	Arg	Thr	Thr				
385					390					395					400				

Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser
435 440 445

His Ser Pro Gly Lys
450

<210> 111

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized variable heavy chain amino acid sequence of
mouse antibody clone M14 and canine IgG-B C1q -, CD16 -, F00

<400> 111

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

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met
35 40 45

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

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

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

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

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

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

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

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

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

370 375 380

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

His Ser Pro Gly Lys
450

<210> 112
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Caninized variable heavy chain amino acid sequence of
mouse antibody clone M14 and canine IgG-B C1q -, CD16 -, Y00

<400> 112

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

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met
35 40 45

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

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

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

Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100	105	110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro		
115	120	125
Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala Leu Ala		
130	135	140
Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn		
145	150	155
		160
Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln		
165	170	175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser		
180	185	190
Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser		
195	200	205
Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg Glu Asn Gly Arg Val		
210	215	220
Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly		
225	230	235
Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr		
245	250	255
Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Leu Asp Pro		
260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys Gln Met		
275	280	285
Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr		
290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp Leu Lys Gly		
305	310	315
Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile		
325	330	335
Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln Pro Ser Val		
340	345	350

Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu
 370 375 380
 Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr
 385 390 395 400
 Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser
 435 440 445
 His Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 113

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized variable heavy chain amino acid sequence of
 mouse antibody clone M14 and canine IgG-B C1q -, CD16 -, OY0

<400> 113

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

Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

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

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

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

His Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 114

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable heavy chain amino acid sequence of mouse
 antibody clone M18 and canine IgG-B Clq -, CD16 -, F00

<400> 114

Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Phe Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys
 20 25 30

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

Glu Tyr Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro

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

Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350

Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln
355 360 365

Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn
370 375 380

Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile
385 390 395 400

Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr
405 410 415

Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr
420 425 430

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

Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu
450 455 460

Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 115

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable heavy chain amino acid sequence of mouse
antibody clone M18 and canine IgG-B Clq -, CD16 -, Y00

<400> 115

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

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys
20 25 30

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

35 40 45
 Thr Ser Gly Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu
 50 55 60
 Glu Tyr Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln
 85 90 95
 Tyr Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
 100 105 110

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

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

 Gly Arg Val Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu
 245 250 255
 Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 260 265 270
 Thr Leu Tyr Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 275 280 285

Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly
290 295 300

Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
305 310 315 320

Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350

Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln
355 360 365

Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn
370 375 380

Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile
385 390 395 400

Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr
405 410 415

Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr
420 425 430

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

Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu
450 455 460

Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 116

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable heavy chain amino acid sequence of mouse
antibody clone M18 and canine IgG-B Clq -, CD16 -, OY0

<400> 116

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

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

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

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

245										250										255																			
Met	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp																								
260										265										270																			
Thr	Leu	Leu	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp																								
275										280										285																			
Leu	Asp	Pro	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Gly																								
290										295										300																			
Lys	Gln	Met	Gln	Thr	Ala	Lys	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn																								
305										310										315										320									
Gly	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Ile	Gly	His	Tyr	Asp	Trp																								
325										330										335																			
Leu	Lys	Gly	Lys	Gln	Phe	Thr	Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro																								
340										345										350																			
Ser	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Arg	Gly	Gln	Ala	His	Gln																								
355										360										365																			
Pro	Ser	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Leu	Ser	Lys	Asn																								
370										375										380																			
Thr	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Ile	Lys	Asp	Phe	Phe	Pro	Pro	Asp	Ile																								
385										390										395										400									
Asp	Val	Glu	Trp	Gln	Ser	Asn	Gly	Gln	Gln	Glu	Pro	Glu	Ser	Lys	Tyr																								
405										410										415																			
Arg	Thr	Thr	Pro	Pro	Gln	Leu	Asp	Glu	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Leu	Tyr																								
420										425										430																			
Ser	Lys	Leu	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Arg	Gly	Asp	Thr	Phe																								
435										440										445																			
Ile	Cys	Ala	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Glu																								
450										455										460																			
Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys																																
465										470																													
<210>										117																													
<211>										472																													

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable heavy chain amino acid sequence of mouse
antibody clone M19 and canine IgG-B Clq -, CD16 -, F00

<400> 117

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Glu Tyr Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Leu Ala Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

165 170 175

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

180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val

195 200 205

Pro Ser Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His
210 215 220

Pro Ala Ser Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg Glu Asn
225 230 235 240

Gly Arg Val Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255

Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Phe Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly
290 295 300

Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
305 310 315 320

Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350

Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln
355 360 365

Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn
370 375 380

Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile
385 390 395 400

Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr
405 410 415

Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr
420 425 430

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

Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu

450	455	460
Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys		
465	470	
<210>	118	
<211>	472	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic: Variable heavy chain amino acid sequence of mouse antibody clone M19 and canine IgG-B Clq -, CD16 -, Y00	
<400>	118	
Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Phe Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys		
1	5	10
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys		
	20	30
Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile		
	35	40
Thr Ser Gly Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Glu Leu		
	50	55
Glu Tyr Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro		
65	70	75
Ser Leu Lys Ser Arg Phe Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln		
	85	90
Tyr Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr		
	100	105
Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly		
	115	120
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser		
	130	135
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val		
145	150	155
Ala Leu Ala Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		

165	170	175
Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser		
180	185	190
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val		
195	200	205
Pro Ser Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His		
210	215	220
Pro Ala Ser Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg Glu Asn		
225	230	235
Gly Arg Val Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu		
245	250	255
Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
260	265	270
Thr Leu Tyr Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
275	280	285
Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly		
290	295	300
Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn		
305	310	315
Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp		
325	330	335
Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro		
340	345	350
Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln		
355	360	365
Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn		
370	375	380
Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile		
385	390	395
Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr		
405	410	415

Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr
420 425 430

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

Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu
450 455 460

Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 119

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable heavy chain amino acid sequence of mouse
antibody clone M19 and canine IgG-B Clq -, CD16 -, OY0

<400> 119

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

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

Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
115 120 125
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser

130	135	140	
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val			
145	150	155	160
Ala Leu Ala Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
	165	170	175
Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser			
	180	185	190
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val			
	195	200	205
Pro Ser Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His			
	210	215	220
Pro Ala Ser Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg Glu Asn			
225	230	235	240
Gly Arg Val Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu			
	245	250	255
Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
	260	265	270
Thr Leu Leu Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
	275	280	285
Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly			
	290	295	300
Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn			
305	310	315	320
Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Tyr Asp Trp			
	325	330	335
Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro			
	340	345	350
Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln			
	355	360	365
Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn			
	370	375	380

Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile
385 390 395 400

Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr
405 410 415

Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr
420 425 430

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

Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu
450 455 460

Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 120

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable heavy chain amino acid sequence of mouse
antibody clone M87 and canine IgG-B Clq -, CD16 -, F00

<400> 120

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

Val Leu Ser Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu
50 55 60

Glu Trp Leu Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu
65 70 75 80

Tyr Ser Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Gln Ser Ile Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Ser

100	105	110
Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Cys Phe Asp Tyr		
115	120	125
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala		
130	135	140
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser		
145	150	155
Thr Val Ala Leu Ala Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val		
165	170	175
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe		
180	185	190
Pro Ser Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val		
195	200	205
Thr Val Pro Ser Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val		
210	215	220
Ala His Pro Ala Ser Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg		
225	230	235
Glu Asn Gly Arg Val Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala		
245	250	255
Pro Glu Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro		
260	265	270
Lys Asp Thr Leu Phe Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
275	280	285
Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val		
290	295	300
Asp Gly Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln		
305	310	315
Phe Asn Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln		
325	330	335
Asp Trp Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala		
340	345	350

Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala
355 360 365

His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser
370 375 380

Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro
385 390 395 400

Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser
405 410 415

Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe
420 425 430

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

Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460

Gln Glu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 121

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable heavy chain amino acid sequence of mouse
antibody clone M87 and canine IgG-B Clq -, CD16 -, Y00

<400> 121

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

Val Leu Ser Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu
50 55 60

Glu Trp Leu Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu

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

Phe Asn Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala
340 345 350

Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala
355 360 365

His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser
370 375 380

Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro
385 390 395 400

Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser
405 410 415

Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe
420 425 430

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

Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460

Gln Glu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 122

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Variable heavy chain amino acid sequence of mouse
antibody clone M87 and canine IgG-B Clq -, CD16 -, 0Y0

<400> 122

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

Val Leu Ser Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu
50 55 60

Glu Trp Leu Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu
65 70 75 80

Tyr Ser Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Gln Ser Ile Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Ser
100 105 110

Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Cys Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala
130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser
145 150 155 160

Thr Val Ala Leu Ala Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ser Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val
210 215 220

Ala His Pro Ala Ser Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg
225 230 235 240

Glu Asn Gly Arg Val Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Leu Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

275	280	285
Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val		
290	295	300
Asp Gly Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln		
305	310	315
Phe Asn Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Tyr		
325	330	335
Asp Trp Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala		
340	345	350
Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala		
355	360	365
His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser		
370	375	380
Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro		
385	390	395
Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser		
405	410	415
Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe		
420	425	430
Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp		
435	440	445
Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
450	455	460
Gln Glu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys		
465	470	
<210>	123	
<211>	118	
<212>		
>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic: Alternate caninized variable heavy chain amino acid	
	sequence of mouse antibody clone M14	

<400> 123

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 124

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternate caninized M14 HC-FR4

<400> 124

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 125

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized variable heavy chain amino acid sequence of

mouse antibody clone M14 and canine IgG-B, C1q -, CD16 -, F00

<400> 125

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

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

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

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

245 250 255

Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Leu Asp Pro

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys Gln Met

275 280 285

Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp Leu Lys Gly

305 310 315 320

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

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

His Ser Pro Gly Lys
450

<210> 126

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized variable heavy chain amino acid sequence of
mouse antibody clone M14 and canine IgG-B, Clq -, CD16 -, Y00

<400> 126

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser

195 200 205

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

210 215 220

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

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

Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu
 370 375 380
 Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr
 385 390 395 400
 Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser
 435 440 445
 His Ser Pro Gly Lys
 450
 <210> 127
 <211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Caninized variable heavy chain amino acid sequence of mouse antibody clone M14 and canine IgG-B, C1q -, CD16 -, 0Y0

<400> 127

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser

195 200 205

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

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

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

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

 His Ser Pro Gly Lys

450