



[11] رقم البراءة: ٢٩٤٦
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٣/١٠/١٠ هـ
الموافق: ٢٠١٢/٠٨/٢٨ م

[19] المملكة العربية السعودية SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: بلوم ليرد، جيل دافيندر، فوجميستريوليا، يونج ديورا ايه، لو ديفيد، فالج - أرتشيرفيا	[30] بيانات الأسبقية: US ٠٥٥.٥٠٠/٦١ ٢٠٠٨/٠٥/٢٣ م
[73] مالك البراءة: (١) ويث عنوانه: فايف جيرالدا فارمز، نيوجيرسي ٠٧٩٤٠، ماديسون، الولايات المتحدة الأمريكية جنسيته: أمريكية (٢) ميدليون ليمتد عنوانه: ميلستين بيلدينج جرانتا بارك، كامبريدج، سي بي ٢١ آجي اتش، المملكة المتحدة جنسيته: أمريكية	[51] التصنيف الدولي (IPC ⁸): C07K 16/28 A61K 39/395
[74] الوكيل: ناصر علي كدسة رقم الطلب: ١٠٩٣٠٠٣١٥ [21] تاريخ الإيداع: ١٤٣٠/٠٥/٢٨ هـ الموافق: ٢٠٠٩/٠٥/٢٣ م	[56] المراجع: WO ٢٠٠٤٠٨٣٢٤٩ ٢٠٠٤/٠٩/٣٠ م US ٢٠٠٤٢٦٥٩٦٠ ٢٠٠٤/١٢/٣٠ م
اسم الفاحص: ماجد بن غرم الله الغامدي	

[54] اسم الاختراع: بروتينات ارتباط مستقبل إنترلوكين- ٢١

Interleukin -21 receptor binding proteins

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بتوفير proteins ارتباط

وأجزاء ارتباط مولد مضاد (antigen) منه الذي يرتبط

بصفة خاصة مع مستقبل interleukin-21 الأدمي

(IL-21R). تعمل proteins الارتباط، مثلاً،

كمضادات نشاط IL-21R، مما يساعد على تنظيم

الاستجابات المناعية (immune responses)، بصفة

عامة وتحديد الاستجابات المحثة بواسطة IL-21R.

يمكن استخدام التركيبات والطرق الموضحة، مثلاً، في

علاج و/أو تشخيص اضطرابات تصاحب IL-21R، مثل،

الاضطرابات الالتهابية، أمراض المناعة الذاتية،

الحساسية، رفض الأزدراع، السرطان، واضطرابات

الجهاز المناعي الأخرى.

بروتينات ارتباط مستقبل إنترلوكين-٢١

Interleukin-21 receptor binding proteins

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بتوفير proteins ارتباط وأجزاء تربط مولد المضاد منها تربط مستقبل interleukin-21 (IL-21R)، تحديداً، IL-21R آدمي، واستخدامها في أنشطة تصاحب IL-21R تنظيمية. تفيد proteins الارتباط الموضحة هنا في علاج و/أو تشخيص اضطرابات تصاحب IL-21R، مثل الاضطرابات الالتهابية، أمراض المناعة الذاتية، الحساسية، رفض الازدراع، الاضطرابات فائقة الانقسام في الدم، واضطرابات النظام المناعي الأخرى.

تقوم مولدات المضاد (antigens) ببدء الاستجابات المناعية وتنشيط أكبر مجموعتين من الخلايا الليمفاوية: خلايا T وخلايا B. بعد استخدام مولد المضاد، تنقسم خلايا T وتختلف في خلايا مستجيبة، بينما تنقسم خلايا B وتتباين في خلايا plasma تفرز مضاد جسم. تقوم هذه الخلايا المستجيبة بإفراز cytokines و/أو الاستجابة لها، وهي proteins صغيرة (أقل من حوالي ٣٠ كيلو دالتون) تفرزها الخلايا الليمفاوية وأنواع خلايا أخرى.

إن IL-21 آدمي هو cytokine يظهر تماثل ترتيب إلى IL-2، IL-4 و IL-15 (Parrish-Novak et al. (2000) *Nature* 408:57-63). على الرغم من تماثل الترتيب الضعيف بين interleukin cytokines، تشترك cytokines بصفة مشتركة في بناء "حزمة لولبية رباعية (four-helix-bundle)" تمثل العائلة cytokines. ترتبط معظم cytokines مع مستقبلات cytokine من الفئة I أو الفئة II. تشتمل مستقبلات cytokine الفئة II على مستقبلات IL-10 و IL-11، IL-12، IL-13، IL-15، بالإضافة إلى عوامل نمو مكون الدم، leptin، وهرمون نمو (Cosman (1993) *Cytokine* 5:95-106).

يكون IL-21R الآدمي هو مستقبل cytokine من الفئة I. يتم وصف ترتيبات amino acid و nucleotide التي تشفر IL-21 الآدمي ومستقبله (IL-21R) في منشورات الطلب الدولي أرقام WO 00/053761 و WO 01/085792؛ Parrish-Novak et al. (2000) أعلاه؛ و Ozaki et al. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:11439-44. يشتمل (IL-21R) على أعلى تماثل ترتيب لسلسلة β مستقبل IL-2 وسلسلة α مستقبل IL-4

(Ozaki et al. (2000) أعلاه). عند ارتباط المركب الترابطي، يرتبط IL-21R مع سلسلة مستقبل gamma cytokine العامة (γc) التي تشترك فيها معقدات مستقبل IL-2، IL-3، IL-4، IL-7، IL-9، IL-13، و IL-15 (Ozaki et al. (2000) أعلاه؛ Asao et al. (2001) *J. Immunol.* 167:1-5).

٥ يظهر IL-21R في الأنسجة الليمفاوية، خاصة على خلايا T، خلايا B، خلايا قاتلة طبيعية (NK)، خلايا تغصنية (DC)، و بلاعم (Parrish-Novak et al. (2000) أعلاه)، والتي تسمح باستجابة هذه الخلايا إلى IL-21 (Leonard and Spolski (2005) *Nat. Rev. Immunol.* 5:688-98). إن التوزيع الليمفاوي الواسع الانتشار من IL-21 يوضح قيام IL-21 بدور هام في التنظيم المناعي. تثبت الدراسات المعملية قيام IL-21 بضبط وظيفة خلايا B، خلايا $CD4^+$ T، و $CD8^+$ NK، وخلايا (Parrish-Novak et al. (2000) أعلاه؛ Kasaian et al. (2002) *Immunity* 16:559-69). تقترح دلائل حديثة أن التأثير بسبب IL-21 يكون له نشاط مضاد للورم (Sivakumar et al. (2004) *Immunology* 112:177-82)، وأن IL-21 يمنع الربو بسبب مولد مضاد في الفئران (Shang et al. (2006) *Cell. Immunol.* 241:66-74).

١٠ في المناعة الذاتية، يقوم توزيع جين IL-21 وحقق IL-21 المخلق بضبط تطور وهن عضلي مناعي ذاتي خاص بالتجربة (EAMG) والتهاب الدماغ والنخاع المناعي الذاتي (EAE) التجريبي، على التوالي

(King et al. (2004) *Cell* 117:265-77; Ozaki et al. (2004) *J. Immunol.* 173:5361-71;

Vollmer et al. (2005) *J. Immunol.* 174:2696-2701; Liu et al. (2006) *J. Immunol.*

176:5247-54).

٢٠ في هذه الأنظمة التجريبية، يقترح أن يقوم استخدام التأثير بسبب IL-21 مباشرة بتعديل وظيفة خلايا $CD8^+$ ، خلايا B، خلايا مساعدة T وخلايا NK.

الوصف العام للاختراع

٢٥ يقوم الاختراع الحالي بوصف عزل وتمييز proteins الارتباط، مثل، مضادات الأجسام الأدمية وأجزاء منها، والتي ترتبط على وجه التحديد مع IL-21R الأدمي والفأري. يتم اشتقاق proteins الارتباط الموصوفة هنا من مضاد جسم 18A5، والذي تم الكشف عنه في براءة الاختراع الأمريكية رقم ٧٤٩٥٠٨٥، والتي تندمج هنا بأكملها كمرجع. تمتلك proteins الارتباط

الخاصة بالاختراع الحالي درجة أعلى من الانجذاب إلى IL-21R الادمي و/أو الفأري، وهي درجة أعلى من مضاد جسم 18A5 الأصلي.

يوفر الاختراع، جزئياً على الأقل، عوامل ارتباط IL-21R (مثل proteins الارتباط وأجزاء ارتباط مولد مضاد منها) والتي ترتبط مع IL-21R، تحديداً، IL-21R الادمي، التي تكون عالية الانجذاب والخصوصية. تشير المصطلحات "proteins ارتباط مضاد IL-21R (anti-IL-21R binding proteins) وأجزاء منها (fragments thereof)"، على التوالي، إلى proteins الارتباط وأجزاء ارتباط مولد المضاد منها الخاصة بالاختراع الحالي. في أحد التجسيديات، يقوم protein الارتباط أو جزء منه بخفض، تثبيط، أو كبح نشاط IL-21R. يمكن استخدام proteins الارتباط المذكورة لتنظيم الاستجابات المناعية أو الاضطرابات التي تصاحب IL-21R عن طريق كبح نشاط IL-21R. في تجسيديات أخرى، يمكن استخدام protein ارتباط مضاد IL-21R بصورة مميزة، أو بصفته protein ارتباط مستهدف لتوصيل عامل علاجي أو عامل سام للخلايا إلى خلية إظهار IL-21R. لذلك، تفيد proteins ارتباط مضاد IL-21R الخاصة بالاختراع في تشخيص وعلاج الاضطرابات التي تصاحب IL-21R، مثل الاضطرابات الالتهابية، اضطرابات المناعة الذاتية، الحساسية، رفض ازدياد الأعضاء، اضطرابات فائقة الانقسام، واضطرابات النظام المناعي الأخرى.

وفقاً لذلك، من أحد الجوانب، تقوم proteins الارتباط الخاصة بالاختراع بإظهار protein ارتباط معزول (مثل، مضاد جسم معزول) أو جزء ارتباط مولد مضاد منه والذي يرتبط مع IL-21R، بصورة محددة، IL-21R. في تجسيديات محددة، يشتمل protein ارتباط مضاد IL-21R (مثل، مضاد جسم) على واحد أو أكثر من السمات التالية: (١) أن يكون protein ارتباط وحيد الخصوصية أو أحادي النسخ؛ (٢) أن يكون protein ارتباط آدمي؛ (٣) أن يكون protein ارتباط مولد في المعمل؛ (٤) أن يكون protein ارتباط مولد في الجسم (مثل نظام فار طفري)؛ (٥) أن يثبط ارتباط IL-21 مع IL-21R؛ (٦) أن يكون عبارة عن IgG1؛ (٧) أن يرتبط مع IL-21R الادمي بثبات ارتباط من حوالي $10^{-10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ على الأقل؛ (٨) أن يرتبط مع IL-21R الفأري بثبات ارتباط من حوالي $10^{-10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ؛ (٩) أن يرتبط مع IL-21R الادمي بثبات انفصال من حوالي 10^{-10} s^{-1} أو أقل؛ (١٠) أن يرتبط مع IL-21R الفأري بثبات انفصال من حوالي 10^{-10} s^{-1} أو أقل؛ (١١) أن يثبط الانقسام بسبب IL-21R الادمي لخلايا BaF3 لإظهار IL-21R الادمي مع IC_{50} من حوالي ١,٧٥ نانوجزيئي جرامي أو أقل؛ (١٢) أن يثبط

الانقسام بسبب IL-21R الفأري لخلايا BaF3 إظهار IL-21R الفأرية مع IC_{50} من حوالي ٠,٥ نانوجزيئي جرامي أو أقل؛ (١٣) أن يثبط الانقسام بسبب IL-21R من خلايا TF1 إظهار IL-21R مع IC_{50} من حوالي ١٤ نانوجزيئي جرامي أو أقل؛ (١٤) أن يثبط الانقسام بسبب IL-21 لخلايا B الأولية الآدمية مع IC_{50} من حوالي ١,٩ نانوجزيئي جرامي أو أقل؛ (١٥) أن يثبط الانقسام بسبب IL-21 لخلايا $CD4^+ T$ الأولية الآدمية مع IC_{50} من حوالي ١,٥ نانوجزيئي جرامي أو أقل؛ و(١٦) أن يثبط الانقسام بسبب IL-21R من خلايا $CD4^+ T$ الأولية الفأرية مع IC_{50} من حوالي ٥ نانوجزيئي جرامي أو أقل.

يشير AbA-AbZ إلى تجسيدات توضيحية غير محددة لأجل proteins الارتباط الخاصة بالاختراع كما يشير مصطلح "proteins الارتباط (binding proteins)" إلى أجزاء ارتباط مولد مضاد منها، عند الملائمة)، ويوضح الجدول ٢(أ) العلاقة بين هذه المصطلحات والمصطلحات المستخدمة في طلب براءة الاختراع الأمريكي المؤقت رقم ٦١/٠٥٥٥٠٠ في الجدول ٢(أ). كما تشير H3-H6، L1-L6، L8-L21، و L23-L25 هنا إلى تجسيدات توضيحية أخرى من proteins الارتباط الخاصة بالاختراع الحالي، أي scFv، كما هو موضح تفصيلاً في الجدول ٢(ب).

يشتمل أحد تجسيدات الاختراع الاحالي على protein ارتباط معزول أو جزء ارتباط مولد مضاد منه يرتبط مع IL-21R، حيث يشتمل protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد منه على ترتيب amino acid واحد على الأقل والذي يتطابق، بنسبة حوالي ٩٥٪ على الأقل، مع ترتيب (ترتيبات) amino acid المنتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ١٤، ١٦، ١٨، ٢٠، ٢٢، ٢٤، ٢٦، ٢٨، ٣٠، ٣٢، ٣٤، ٣٦، ٣٨، ٤٠، ٤٢، ٤٤، ٤٦، ٤٨، ٥٠، ٥٢، ٥٤، ٥٦، ٥٨، ٦٠، ٦٢، ٦٤، ٦٦، ٦٨، ٧٠، ٧٢، ٧٤، ٧٦، ٧٨، ٨٠، ٨٢، ٨٤، ٨٦، ٨٨، ٩٠، ٩٢، ٩٤، ٩٦، ٩٨، ١٠٠، ١٠٢، ١٠٤، ١٠٦، ١٠٨، ١١٠، ١١٢، ١١٤، ١١٦، ١١٨، ١٢٠، ١٢٢، ١٢٤، ١٢٦، ١٢٨، ١٣٠، ١٣٢، ١٣٤، ١٣٦، ١٣٨، ١٤٠، ١٤٢، ١٤٤، ١٤٦، ١٤٨، ١٥٠، ١٥٢، ١٥٤، ١٥٦، ١٥٨، ١٦٠، ١٦٢، ١٦٥-١٦٨، ١٧١-١٩٣، ٢١٣-٢٢٩، ٢٤٠، ٢٤٢، ٢٤٤، ٢٤٦، و ٢٤٨. قد يكون protein الارتباط المعزول أو جزء ارتباط مولد المضاد، مثلاً، هو مضاد جسم، scFv، V_L ، أو CDR.

يتضمن تجسيد آخر من الاختراع الحالي protein ارتباط معزول أو جزء ارتباط مولد مضاد منه والذي يرتبط مع IL-21R، حيث يشتمل protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد منه على ترتيب amino acid واحد على الأقل مشفر بواسطة ترتيب nucleotide والذي يتطابق، بنسبة ٩٥٪ على الأقل، مع ترتيب (ترتيبات) nucleotide المنتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ١٣، ١٥، ١٧، ١٩، ٢١، ٢٣، ٢٥، ٢٧، ٢٩، ٣١، ٣٣، ٣٥، ٣٧، ٣٩، ٤١، ٤٣، ٤٥، ٤٧، ٤٩، ٥١، ٥٣، ٥٥، ٥٧، ٥٩، ٦١، ٦٣، ٦٥، ٦٧، ٦٩، ٧١، ٧٣، ٧٥، ٧٧، ٧٩، ٨١، ٨٣، ٨٥، ٨٧، ٨٩، ٩١، ٩٣، ٩٥، ٩٧، ٩٩، ١٠١، ١٠٣، ١٠٥، ١٠٧، ١٠٩، ١١١، ١١٣، ١١٥، ١١٧، ١١٩، ١٢١، ١٢٣، ١٢٥، ١٢٧، ١٢٩، ١٣١، ١٣٣، ١٣٥، ١٣٧، ١٣٩، ١٤١، ١٤٣، ١٤٥، ١٤٧، ١٤٩، ١٥١، ١٥٣، ١٥٥، ١٥٧، ١٥٩، ١٦١، ٢٣٩، ٢٤١، ٢٤٣، ٢٤٥، و٢٤٧.

تشتمل أحد التجسيديات الإضافية للاختراع الحالي على protein ارتباط أو جزء ارتباط مولد مضاد، والذي يشمل ترتيب amino acid واحد على الأقل منتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ١٤، ١٦، ١٨، ٢٠، ٢٢، ٢٤، ٢٦، ٢٨، ٣٠، ٣٢، ٣٤، ٣٦، ٣٨، ٤٠، ٤٢، ٤٤، ٤٦، ٤٨، ٥٠، ٥٢، ٥٤، ٥٦، ٥٨، ٦٠، ٦٢، ٦٤، ٦٦، ٦٨، ٧٠، ٧٢، ٧٤، ٧٦، ٧٨، ٨٠، ٨٢، ٨٤، ٨٦، ٨٨، ٩٠، ٩٢، ٩٤، ٩٦، ٩٨، ١٠٠، ١٠٢، ١٠٤، ١٠٦، ١٠٨، ١١٠، ١١٢، ١١٤، ١١٦، ١١٨، ١٢٠، ١٢٢، ١٢٤، ١٢٦، ١٢٨، ١٣٠، ١٣٢، ١٣٤، ١٣٦، ١٣٨، ١٤٠، ١٤٢، ١٤٤، ١٤٦، ١٤٨، ١٥٠، ١٥٢، ١٥٤، ١٥٦، ١٥٨، ١٦٠، ١٦٢، ١٦٥-١٦٨، ١٧١-١٩٣، ٢١٣-٢٢٩، ٢٤٠، ٢٤٢، ٢٤٤، ٢٤٦، و٢٤٨.

يشتمل تجسيد آخر من الاختراع الحالي، على protein ارتباط معزول أو جزء ارتباط مولد مضاد منه يرتبط مع IL-21R، حيث يشتمل protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد منه على ترتيب amino acid واحد على الأقل متطابق بنسبة ٩٥٪ مع ترتيب (ترتيبات) amino acid المنتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ٦، ٨، ١٠، ١٢، ١٤، ١٦، ١٨، ٢٠، ٢٢، ٢٤، ٢٦، ٢٨، ٣٠، ٣٢، ٣٤، ٣٦، ٣٨، ٤٠، ٤٢، ٤٤، ٤٦، ٤٨، ٥٠، ٥٢، ٥٤، ٥٦، ٥٨، ٦٠، ٦٢، ٦٤، ٦٦، ٦٨، ٧٠، ٧٢، ٧٤، ٧٦، ٧٨، ٨٠، ٨٢، ٨٤، ٨٦، ٨٨، ٩٠، ٩٢، ٩٤، ٩٦، ٩٨، ١٠٠، ١٠٢، ١٠٤، ١٠٦، ١٠٨، ١١٠، ١١٢، ١١٤، ١١٦، ١١٨، ١٢٠، ١٢٢، ١٢٤، ١٢٦، ١٢٨، ١٣٠، ١٣٢، ١٣٤، ١٣٦، ١٣٨، و١٤٠.

- ١٤٠، ١٤٢، ١٤٤، ١٤٦، ١٤٨، ١٥٠، ١٥٢، ١٥٤، ١٥٦، ١٥٨، ١٦٠، ١٦٢، ١٦٥-١٦٨، ١٩٣-٢١٣، ٢٢٩-٢٤٠، ٢٤٢، ٢٤٤، ٢٤٦، ٢٤٨، وحيث، إذا اشتمل protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد على ترتيب amino acid واحد على الأقل متطابق بنسبة ٩٥٪ على الأقل مع الترتيب (الترتيبات) amino acid المنتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ٦، ٨، ١٠، ١٢، ١٦٣، ١٦٤، ١٦٩، ١٧٠، ١٩٤، ١٩٥، فإن protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد يشمل ترتيب amino acid واحد على الأقل متطابق بنسبة ٩٥٪ على الأقل مع ترتيب (ترتيبات) amino acid منتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ١٤، ١٦، ١٨، ٢٠، ٢٢، ٢٤، ٢٦، ٢٨، ٣٠، ٣٢، ٣٤، ٣٦، ٣٨، ٤٠، ٤٢، ٤٤، ٤٦، ٤٨، ٥٠، ٥٢، ٥٤، ٥٦، ٥٨، ٦٠، ٦٢، ٦٤، ٦٦، ٦٨، ٧٠، ٧٢، ٧٤، ٧٦، ٧٨، ٨٠، ٨٢، ٨٤، ٨٦، ٨٨، ٩٠، ٩٢، ٩٤، ٩٦، ٩٨، ١٠٠، ١٠٢، ١٠٤، ١٠٦، ١٠٨، ١١٠، ١١٢، ١١٤، ١١٦، ١١٨، ١٢٠، ١٢٢، ١٢٤، ١٢٦، ١٢٨، ١٣٠، ١٣٢، ١٣٤، ١٣٦، ١٣٨، ١٤٠، ١٤٢، ١٤٤، ١٤٦، ١٤٨، ١٥٠، ١٥٢، ١٥٤، ١٥٦، ١٥٨، ١٦٠، ١٦٢، ١٦٥-١٦٨، ١٧١-١٩٣، ٢١٣-٢٢٩، ٢٤٠، ٢٤٢، ٢٤٤، ٢٤٦، ٢٤٨.
- ١٥ يشتمل تجسيد آخر من الاختراع الحالي، على protein ارتباط معزول أو جزء ارتباط مولد مضاد منه يرتبط مع IL-21R، حيث يشتمل protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد منه على ترتيب amino acid واحد على الأقل مشفر بواسطة ترتيب nucleotide متطابق بنسبة ٩٥٪ على الأقل مع ترتيب (ترتيبات) nucleotide المنتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ٥، ٧، ٩، ١١، ١٣، ١٥، ١٧، ١٩، ٢١، ٢٣، ٢٥، ٢٧، ٢٩، ٣١، ٣٣، ٣٥، ٣٧، ٣٩، ٤١، ٤٣، ٤٥، ٤٧، ٤٩، ٥١، ٥٣، ٥٥، ٥٧، ٥٩، ٦١، ٦٣، ٦٥، ٦٧، ٦٩، ٧١، ٧٣، ٧٥، ٧٧، ٧٩، ٨١، ٨٣، ٨٥، ٨٧، ٨٩، ٩١، ٩٣، ٩٥، ٩٧، ٩٩، ١٠١، ١٠٣، ١٠٥، ١٠٧، ١٠٩، ١١١، ١١٣، ١١٥، ١١٧، ١١٩، ١٢١، ١٢٣، ١٢٥، ١٢٧، ١٢٩، ١٣١، ١٣٣، ١٣٥، ١٣٧، ١٣٩، ١٤١، ١٤٣، ١٤٥، ١٤٧، ١٤٩، ١٥١، ١٥٣، ١٥٥، ١٥٧، ١٥٩، ١٦١، ٢٣٩، ٢٤١، ٢٤٣، ٢٤٥، ٢٤٧، وحيث، إذا اشتمل protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد على ترتيب amino acid واحد على الأقل مشفر بواسطة ترتيب nucleotide والذي يتطابق بنسبة ٩٥٪ على الأقل مع الترتيب (الترتيبات) المنتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ٥، ٧، ٩، ١١، فإن protein الارتباط أو جزء

ارتباط مولد المضاد يشمل ترتيب amino acid واحد على الأقل مشفر بواسطة ترتيب nucleotide والذي يتطابق بنسبة ٩٥٪ على الأقل مع ترتيب (ترتيبات) amino acid منتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ١٣، ١٥، ١٧، ١٩، ٢١، ٢٣، ٢٥، ٢٧، ٢٩، ٣١، ٣٣، ٣٥، ٣٧، ٣٩، ٤١، ٤٣، ٤٥، ٤٧، ٤٩، ٥١، ٥٣، ٥٥، ٥٧، ٥٩، ٦١، ٦٣، ٦٥، ٦٧، ٦٩، ٧١، ٧٣، ٧٥، ٧٧، ٧٩، ٨١، ٨٣، ٨٥، ٨٧، ٨٩، ٩١، ٩٣، ٩٥، ٩٧، ٩٩، ١٠١، ١٠٣، ١٠٥، ١٠٧، ١٠٩، ١١١، ١١٣، ١١٥، ١١٧، ١١٩، ١٢١، ١٢٣، ١٢٥، ١٢٧، ١٢٩، ١٣١، ١٣٣، ١٣٥، ١٣٧، ١٣٩، ١٤١، ١٤٣، ١٤٥، ١٤٧، ١٤٩، ١٥١، ١٥٣، ١٥٥، ١٥٧، ١٥٩، ١٦١، ٢٣٩، ٢٤١، ٢٤٣، ٢٤٥، و٢٤٧.

يشتمل تجسيد آخر من الاختراع الحالي، على protein ارتباط معزول أو جزء ارتباط مولد مضاد يشمل ترتيب amino acid واحد على الأقل منتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ٦، ٨، ١٠، ١٢، ١٤، ١٦، ١٨، ٢٠، ٢٢، ٢٤، ٢٦، ٢٨، ٣٠، ٣٢، ٣٤، ٣٦، ٣٨، ٤٠، ٤٢، ٤٤، ٤٦، ٤٨، ٥٠، ٥٢، ٥٤، ٥٦، ٥٨، ٦٠، ٦٢، ٦٤، ٦٦، ٦٨، ٧٠، ٧٢، ٧٤، ٧٦، ٧٨، ٨٠، ٨٢، ٨٤، ٨٦، ٨٨، ٩٠، ٩٢، ٩٤، ٩٦، ٩٨، ١٠٠، ١٠٢، ١٠٤، ١٠٦، ١٠٨، ١١٠، ١١٢، ١١٤، ١١٦، ١١٨، ١٢٠، ١٢٢، ١٢٤، ١٢٦، ١٢٨، ١٣٠، ١٣٢، ١٣٤، ١٣٦، ١٣٨، ١٤٠، ١٤٢، ١٤٤، ١٤٦، ١٤٨، ١٥٠، ١٥٢، ١٥٤، ١٥٦، ١٥٨، ١٦٠، ١٦٢، ١٦٥-١٦٨، ١٧١-١٩٣، ٢١٣-٢٢٩، ٢٤٠، ٢٤٢، ٢٤٤، ٢٤٦، و٢٤٨، حيث، إذا اشتمل protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد على

ترتيب amino acid واحد على الأقل متطابق بنسبة ٩٥٪ على الأقل مع الترتيب (الترتيبات) amino acid المنتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ٦، ٨، ١٠، ١٢، ١٣، ١٦٤، ١٦٩، ١٧٠، ١٩٤، و١٩٥، فإن protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد يشمل ترتيب amino acid واحد على الأقل متطابق بنسبة ٩٥٪ على الأقل مع ترتيب (ترتيبات) amino acid منتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ١٤، ١٦، ١٨، ٢٠، ٢٢، ٢٤، ٢٦، ٢٨، ٣٠، ٣٢، ٣٤، ٣٦، ٣٨، ٤٠، ٤٢، ٤٤، ٤٦، ٤٨، ٥٠، ٥٢، ٥٤، ٥٦، ٥٨، ٦٠، ٦٢، ٦٤، ٦٦، ٦٨، ٧٠، ٧٢، ٧٤، ٧٦، ٧٨، ٨٠، ٨٢، ٨٤، ٨٦، ٨٨، ٩٠، ٩٢، ٩٤، ٩٦، ٩٨، ١٠٠، ١٠٢، ١٠٤، ١٠٦، ١٠٨، ١١٠، ١١٢، ١١٤، ١١٦، ١١٨، ١٢٠، ١٢٢، ١٢٤، ١٢٦، ١٢٨، ١٣٠، ١٣٢، ١٣٤، ١٣٦، ١٣٨،

١٤٠، ١٤٢، ١٤٤، ١٤٦، ١٤٨، ١٥٠، ١٥٢، ١٥٤، ١٥٦، ١٥٨، ١٦٠، ١٦٢، ١٦٥-
١٦٨، ١٧١-١٩٣، ٢١٣-٢٢٩، ٢٤٠، ٢٤٢، ٢٤٤، ٢٤٦، و٢٤٨.

يشتمل تجسيد آخر من الاختراع الحالي، على protein ارتباط معزول أو جزء ارتباط مولد مضاد منه يرتبط مع IL-21R، حيث يشتمل protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد منه على سلسلة خفيفة وسلسلة ثقيلة، وحيث تشتمل السلسلة الثقيلة على الأقل على ترتيب amino acid واحد على الأقل منتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ١٤، ١٦، ١٨، ٢٠، ٦٨، ٧٠، ٧٢، ٨٨، ٩٠، ٩٢، ٩٤، ٢١٣، ٢١٨، ٢١٩، ٢٤٠ و٢٤٢، أو ترتيب مطابق جوهريا له (مثل، ترتيب مطابق له يتضمن ترتيب مطابق بنسبة ٨٥٪، ٩٠٪، ٩٥٪، ٩٦٪، ٩٧٪، ٩٨٪، ٩٩٪ أو أكثر) أو ترتيب مماثل له (مثل، ترتيب مطابق له يتضمن ترتيب مطابق بنسبة ٥٠٪، ٥٥٪، ٦٠٪، ٦٥٪، ٧٠٪، ٧٥٪، ٨٠٪، ٨٥٪، ٩٠٪، ٩٥٪، ٩٦٪، ٩٧٪، ٩٨٪، ٩٩٪ أو أكثر). في تجسيد إضافي، يشتمل protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد على مجال سيطرة V_L ومجال سيطرة V_H ، وحيث يشتمل مجال السيطرة V_H على ترتيب amino acid واحد على الأقل منتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ١٤، ١٦، ١٨ و ٢٠، أو ترتيب مطابق أو مماثل جوهريا له. يشتمل تجسيد آخر من الاختراع الحالي على protein ارتباط معزول أو جزء ارتباط مولد مضاد منه يرتبط مع IL-21R، حيث يشتمل protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد منه على سلسلة خفيفة وسلسلة ثقيلة، وحيث تشتمل السلسلة الخفيفة على الأقل على ترتيب amino acid واحد على الأقل منتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ٢٢، ٢٤، ٢٦، ٢٨، ٣٠، ٣٢، ٣٤، ٣٦، ٣٨، ٤٠، ٤٢، ٤٤، ٤٦، ٤٨، ٥٠، ٥٢، ٥٤، ٥٦، ٥٨، ٦٠، ٦٢، ٦٤، ٦٦، ٧٤، ٧٦، ٧٨، ٨٠، ٨٢، ٨٤، ٨٦، ٩٦، ٩٨، ١٠٠، ١٠٢، ١٠٤، ١٠٦، ١٠٨، ٢١٤-٢١٧، ٢٢٠-٢٢٩، ٢٤٤، ٢٤٦ و٢٤٨، أو ترتيب مطابق أو مماثل جوهريا له. في تجسيد إضافي، يشتمل protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد على مجال سيطرة V_L ومجال سيطرة V_H ، وحيث يشتمل مجال السيطرة V_L على ترتيب amino acid واحد على الأقل منتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ٢٢، ٢٤، ٢٦، ٢٨، ٣٠، ٣٢، ٣٤، ٣٦، ٣٨، ٤١، ٤٢، ٤٤، ٤٦، ٤٨، ٥٠، ٥٢، ٥٤، ٥٦، ٥٨، ٦٠، ٦٢، ٦٤، ٦٦، ٢١٥، ٢١٧، ٢٢١، ٢٢٣، ٢٢٥، ٢٢٧ و٢٢٩، أو ترتيب مطابق أو مماثل جوهريا له. في تجسيد آخر، تشتمل السلسلة الثقيلة على ترتيب amino acid منتقى من المجموعة

المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ٨٨، ٩٠، ٩٢، ٩٤، ٢١٣، ٢١٨، ٢١٩، ٢٤٠، و٢٤٢، وتشتمل السلسلة الخفيفة على ترتيب amino acid منتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ٩٦، ٩٨، ١٠٠، ١٠٢، ١٠٤، ١٠٦، ١٠٨، ٢١٤، ٢١٦، ٢٢٠، ٢٢٢، ٢٢٤، ٢٢٦، ٢٢٨، ٢٤٤، ٢٤٦، و٢٤٨، أو ترتيب مطابق أو مماثل جوهريا له.

٥ إن proteins الارتباط الخاصة بالاختراع الحالي، مثل مضادات الأجسام، قد تكون خطية جرثومية أو غير خطية جرثومية. ترتبط هذه proteins تحديدا مع نفس IL-21R epitope أو epitope مماثل (مثل، epitope متداخل) والذي يرتبط به AbA-AbZ، H3-H6، L1-L6، L8-L21، أو L23-L25. في تجسيدات أخرى، ترتبط proteins الارتباط مع جزء من IL-21R، مثل جزء من ١٠، ٢٠، ٥٠، ٧٥، ١٠٠، ١٥٠، أو ٢٠٠ من amino acids مجاورة لترتيب amino acid المذكور في تعريف الترتيب رقم: ٢ أو ٤، أو ترتيب مطابق له من على الأقل ٨٥٪، ٩٠٪، ٩٥٪، ٩٦٪، ٩٧٪، ٩٨٪، ٩٩٪ أو أكثر.

يشتمل تجسيد آخر من الاختراع الحالي على protein ارتباط معزول أو جزء ارتباط مولد مضاد منه يرتبط مع IL-21R epitope المميز بواسطة protein الارتباط المنتقى من المجموعة المتكونة من AbA-AbW، H3-H6، L1-L6، L8-L21، و L23-L25، حيث يقوم تنافسيا protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد منه بتنشيط ارتباط protein الارتباط المنتقى من المجموعة المتكونة من AbA-AbW، H3-H6، L1-L6، L8-L21، و L23-L25 مع IL-21R آدمي. في تجسيد آخر، يشتمل protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد مضاد على سلسلة ثقيلة، سلسلة خفيفة، أو جزء Fv يشمل ترتيب amino acid منتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام: ١٤، ١٦، ١٨، ٢٠، ٢٢، ٢٤، ٢٦، ٢٨، ٣٠، ٣٢، ٣٤، ٣٦، ٣٨، ٤٠، ٤٢، ٤٤، ٤٦، ٤٨، ٥٠، ٥٢، ٥٤، ٥٦، ٥٨، ٦٠، ٦٢، ٦٤، ٦٦، ٦٨، ٧٠، ٧٢، ٧٤، ٧٦، ٧٨، ٨٠، ٨٢، ٨٤، ٨٦، ٨٨، ٩٠، ٩٢، ٩٤، ٩٦، ٩٨، ١٠٠، ١٠٢، ١٠٤، ١٠٦، ١٠٨، ١١٠، ١١٢، ١١٤، ١١٦، ١١٨، ١٢٠، ١٢٢، ١٢٤، ١٢٦، ١٢٨، ١٣٠، ١٣٢، ١٣٤، ١٣٦، ١٣٨، ١٤٠، ١٤٢، ١٤٤، ١٤٦، ١٤٨، ١٥٠، ١٥٢، ١٥٤، ١٥٦، ١٥٨، ١٦٠، ١٦٢، ١٦٥-١٦٨، ١٧١-١٩٣، ٢١٣-٢٢٩، ٢٤٠، ٢٤٢، ٢٤٤، ٢٤٦، و٢٤٨، أو ترتيب مطابق أو مماثل له. في تجسيد آخر، يشمل protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد مضاد على سلسلة ثقيلة، سلسلة خفيفة، أو جزء Fv يشمل ترتيب amino acid مشفر بواسطة ترتيب nucleotide منتقى من المجموعة المتكونة من تعريفات الترتيب أرقام:

١٣، ١٥، ١٧، ١٩، ٢١، ٢٣، ٢٥، ٢٧، ٢٩، ٣١، ٣٣، ٣٥، ٣٧، ٣٩، ٤١، ٤٣، ٤٥، ٤٧، ٤٩، ٥١، ٥٣، ٥٥، ٥٧، ٥٩، ٦١، ٦٣، ٦٥، ٦٧، ٦٩، ٧١، ٧٣، ٧٥، ٧٧، ٧٩، ٨١، ٨٣، ٨٥، ٨٧، ٨٩، ٩١، ٩٣، ٩٥، ٩٧، ٩٩، ١٠١، ١٠٣، ١٠٥، ١٠٧، ١٠٩، ١١١، ١١٣، ١١٥، ١١٧، ١١٩، ١٢١، ١٢٣، ١٢٥، ١٢٧، ١٢٩، ١٣١، ١٣٣، ١٣٥، ١٣٧، ١٣٩، ١٤١، ١٤٣، ١٤٥، ١٤٧، ١٤٩، ١٥١، ١٥٣، ١٥٥، ١٥٧، ١٥٩، ١٦١، ٢٣٩، ٢٤١، ٢٤٣، ٢٤٥، و٢٤٧، أو ترتيب مطابق أو مماثل له.

في تجسيدات أخرى، يشتمل protein الارتباط على منطقة تحديد تكميلية (CDR) من مجالات السيطرة V_L و V_H (مثل واحد أو أكثر، اثنين أو أكثر، ثلاثة أو أكثر، أربعة أو أكثر، أو خمسة أو أكثر من CDRs المتجاورة (مثل اثنين أو أكثر من CDRs التي تفصلها مناطق إطارية (FR) أو وصلات) أو CDRs غير متجاورة (مثل، اثنين أو أكثر من CDRs التي تفصلها CDR واحدة على الأقل أخرى، مثل (FR(s). على سبيل المثال، قد يشتمل protein الارتباط على واحد، اثنين، ثلاثة أو أكثر من CDRs لمجال سيطرة V_H و/أو مجال سيطرة V_L .

يوفر الكشف ترتيبات nucleic acids من مجالات السيطرة V_L و V_H من AbA-AbZ، H3-H6، L1-L6، L8-L21، و L23-L25. كما تستخدم ترتيبات nucleic acid تشمل CDR واحد على الأقل من AbA-AbZ، H3-H6، L1-L6، L8-L21، و L23-L25. يوفر الكشف نواقل وخلايا عائلة تتضمن nucleic acids.

إن proteins الارتباط الخاصة بالاختراع قد تكون كاملة الطول (مثل، proteins تشمل سلسلة ثقيلة كاملة واحدة على الأقل وسلسلة خفيفة كاملة واحدة على الأقل)، أو تشتمل هذه proteins على جزء ارتباط مولد مضاد فقط (مثل Fab، Fab'، $F(ab')_2$ و Fv، جزء Fv سلسلة خفيفة، جزء Fd، جزء dAb، CDR، أو جزء آخر من protein ارتباط كامل الطول يحتفظ بالقدرة على الارتباط تحديدا مع مولد مضاد). قد يشتمل protein الارتباط على منطقة ثابتة، أو جزء منها، والذي يتم اختيارها من أي من جينات منطقة ثابتة α ، λ ، κ ، γ ، δ ، ϵ ، و μ . على سبيل المثال، يمكن استخدام مناطق ثابتة لسلسلة ثقيلة من أنواع مماثلة متعددة، تشمل: IgG2، IgG1، IgG3، IgG4، IgM، IgA1، IgA2، IgD، و IgE. يتم اختيار منطقة ثابتة لسلسلة خفيفة من κ أو λ . قد يكون protein الارتباط هو IgG، أو قد يكون $IgG1_\kappa$ أو $IgG1_\lambda$.

قد يكون protein ارتباط مضاد IL-21R الموصوف هنا مشتقا أو متصلا مع جزئيء
وظيفي آخر (مثل peptide أو protein آخر، مثل، جزء Fab). على سبيل المثال، قد يكون
protein الارتباط الخاص بالاختراع متصلا وظيفيا (مثلا، بواسطة الاقتران الكيميائي، الاندماج
الجيني، الارتباط غير التساهمي أو خلاف ذلك) مع كيان جزئي آخر واحد على الأقل، مثل
protein ارتباط آخر (مثل، protein ارتباط ثنائي الخصوصية أو متعدد الخصوصية)، toxin،
نظير مشع، عوامل سامة للخلايا أو موقفة لنمو الخلايا من بين عوامل أخرى.

في أحد تجسيدات الاختراع الحالي، يصل ثبات ارتباط protein الارتباط أو جزء ارتباط
مولد المضاد لأجل IL-21R الأدمي إلى حوالي $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. في تجسيد آخر، حيث يقوم
protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد بتنشيط الانقسام المحث مع IL-21 من خلايا
BaF3 مع IC_{50} من حوالي ١,٧٥ نانوجزيئي جرامي أقل، وحيث تشتمل خلايا BaF3 على
IL-21R أدمي. في تجسيد آخر، يقوم protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد بتنشيط
الانقسام المحث مع IL-21 من خلايا TF1 مع IC_{50} من حوالي ١٤ نانوجزيئي جرامي أقل،
وحيث تشتمل خلايا TF1 على IL-21R أدمي. في تجسيد آخر، يقوم protein الارتباط أو جزء
ارتباط مولد المضاد بتنشيط الانقسام المحث مع IL-21 من خلايا B آدمية أولية مع IC_{50} من
حوالي ١,٩ نانوجزيئي جرامي أقل، وحيث تشتمل خلايا B على IL-21R أدمي. في تجسيد
آخر، يقوم protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد بتنشيط الانقسام المحث مع IL-21 من
خلايا CD4^+ آدمية أولية مع IC_{50} من حوالي ١,٥ نانوجزيئي جرامي أقل، وحيث تشتمل خلايا
 CD4^+ على IL-21R أدمي.

في أحد التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي يقوم protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد
المضاد بالارتباط خاصة مع ترتيب amino acid متطابق بنسبة ٩٥٪ مع أي ترتيب من ١٠٠
amino acids متجاورة من تعريف الترتيب رقم: ٢. كما يوفر تجسيد آخر protein الارتباط أو
جزء ارتباط مولد المضاد الذي يثبط IL-21 إلى IL-21R. في تجسيد واحد على الأقل، يكون
protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد هو IgG1. في تجسيد واحد على الأقل، يكون
protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد آدميا.

في جانب آخر، يصور الاختراع تركيبة دوائية تشمل protein ارتباط مضاد IL-21R واحد
على الأقل ومادة حاملة مقبولة دوائيا. يمكن أيضا أن تتضمن التركيبة الدوائية اتحاد من
protein ارتباط مضاد IL-21R واحد على الأقل وعامل علاجي آخر واحد على الأقل (مثل

- مثبطات عامل نمو و cytokine، كوابح للمناعة، عوامل مضادة للالتهاب، مثبطات أيضية، مثبطات enzyme، عوامل سامة للخلايا، عوامل موقفة لنمو الخلايا أو اتحادات منهم، كما هو موضح هنا تفصيلاً). يتضمن مجال الاختراع أيضاً اتحادات من protein ارتباط مضاد IL-21R وعامل (عوامل) علاجية. يمكن استخدام تركيبات واتحادات من الاختراع لتنظيم الاضطرابات المناعية التي تصاحب IL-21R، مثلاً، عن طريق تأثير IL-21R التنظيمي.
- ٥ في أحد التجسيديات، تكون proteins الارتباط عبارة عن مضادات أجسام. في تجسيديات إضافية، تكون مضادات الأجسام متعددة النسخ، أحادية النسخ، أحادية الخصوصية، متعددة الخصوصية، غير خاصة، مكتسبة السمة الأدمية، أدمية، أحادية السلسلة، مختلطة، مصطنعة، مخلقة، هجينة، طفرية، مطعمة، مولدة في المعمل و/أو متعددة الخصوصية (مثل، مضادات أجسام ثنائية الخصوصية مكونة على الأقل من مضادين جسم سليمين).
- ١٠ تشمل تجسيديات أخرى من الاختراع على nucleic acid معزول يشفر protein ارتباط مضاد IL-21R، ناقل إظهار يشمل nucleic acid، وخلية عائلة محولة مع ناقل. قد تكون الخلية العائلة عبارة عن بكتريا، خلية ثديية، خلية خميرة، خلية نباتية، خلية حشرية.
- قد يتم بصورة مباشرة أو غير مباشرة تعليم protein الارتباط مع مادة قابلة للكشف لتسهيل كشف protein الارتباط المرتبط أو غير المرتبط. تشتمل المواد القابلة للكشف المناسبة، دون تحديد، على enzymes مختلفة، مجموعات بديلة، مواد استشعاعية، مواد إضاءة، ومواد نشطة إشعاعياً.
- ١٥ في جانب آخر، يوفر الاختراع طريقة لتوصيل أو استهداف عامل، مثل، عامل علاجي أو مسمم للخلايا، إلى خلية إظهار IL-21R في الجسم. تشتمل الطريقة على إعطاء protein ارتباط مضاد IL-21R إلى كائن تحت شروط تسمح بارتباط protein الارتباط مع IL-21R. قد يقترن protein الارتباط مع جزء علاجي ثاني، مثل toxin.
- ٢٠ في تجسيد آخر، يوفر الاختراع الحالي مجموعة ممثلة تشتمل protein ارتباط أو جزء ارتباط مولد مضاد من الاختراع الحالي.
- يتم تحديد جوانب إضافية من الكشف في جزء من الموصفة، وتوضح هذه الجوانب جزئياً في الموصفة، أو تكتشف بتنفيذ الاختراع. يتضح الاختراع تحديداً في عناصر الحماية، ولا يتقيد مجال عناصر الحماية بالكشف. يشتمل الوصف التفصيلي التالي على تمثيلات لتجسيديات مختلفة من الاختراع، والتي لا تقتيد بالاختراع كما هو موضح. تمثل الأشكال
- ٢٥

المصاحبة جزءاً من هذه المواصفة و، مع الوصف، تعمل لتوضيح التجسيديات ولا تحدد الاختراع.

شرح مختصر للرسومات

يوضح الشكل ١ (أ-ج) معادلة انقسام خلايا IL-21R-BaF3 الأدمي بواسطة scFv. تخلط الخلايا مع scFv المحددة ثم تحضن مع ١٠٠ بيكوجرام/مليلتر من IL-21 الأدمي. يقاس الانقسام بواسطة CELLTITER-GLO® (Promega Corporation, Madison, WI) بعد ٤٨ ساعة.

يوضح الشكل ٢ (أ-ج) معادلة انقسام خلايا IL-21R-TF1 الأدمي بواسطة scFv. تخلط الخلايا مع scFv المحددة ثم تحضن مع ١٠٠ بيكوجرام/مليلتر من IL-21 الأدمي. يقاس الانقسام بواسطة CELLTITER-GLO® بعد ٤٨ ساعة.

يوضح الشكل ٣ (أ-ج) معادلة انقسام خلايا IL-21R-BaF3 الفأري بواسطة scFv. تخلط الخلايا مع scFv المحددة ثم تحضن مع ٤٠٠ بيكوجرام/مليلتر من IL-21 الفأري. يقاس الانقسام بواسطة CELLTITER-GLO® بعد ٤٨ ساعة.

يوضح الشكل ٤ (أ-ج) تنافس scFv مع مضاد جسم أصلي IgG 18A5 للارتباط مع IL-21R الفأري. تخلط scFv مع IL-21R-H/F فأري-biotinylated، وتضاف الخلطات إلى مضاد الجسم 18A5 الساكن على طبق ELISA. يتم الكشف عن إمساك mIL-21R بواسطة HRP-streptavidin، ويتضح تنافس الارتباط مع mIL-21R بواسطة خفض إشارة A450.

يوضح الشكل ٥ معادلة الانقسام المعتمد على IL-21 بواسطة ٢١ زوج من السلاسل الثقيلة/السلاسل الخفيفة. تضاف مضادات الأجسام، الموضحة في الشكل، إلى الخلايا. يضاف IL-21 بعد ذلك، ويقاس الانقسام بواسطة CELLTITER-GLO® بعد ٤٨ ساعة. تجرى الاختبارات على خلايا IL-21R-BaF3 الأدمية مع ١٠٠ بيكوجرام/مليلتر من IL-21 الأدمي (الأشكال ٥ (أ-ج))، خلايا IL-21R-TF1 الأدمية مع ١٠٠ بيكوجرام/مليلتر من IL-21 (الأشكال ٥ (د-و))، أو خلايا IL-21R-BaF3 الفأرية مع ٤٠٠ بيكوجرام/مليلتر من IL-21 الفأري (الأشكال ٥ (ز-ط)).

يوضح الشكل ٦ ارتباط ٢١ IgGs مضاد IL-21R مع خلايا CHO التي تقوم بصور عابرة بإظهار IL-21R الأدمي (الأشكال ٦ (أ-ج))، IL-21R جرد (الأشكال ٦ (د-و))، IL-21R قرد سينومولجس (الأشكال ٦ (ز-ط))، وسلسلة جاما مشتركة أدمية (الأشكال ٦ (ي-ل)).

تكون خلايا CHO مستقبلة لحامل جين من العائل بصورة عابرة مع IL-21R أو السلسلة المشتركة لجاما المقارنة، ويتم الكشف عن الارتباط بواسطة IgG مضاد آدمي مرتبط مع HRP في اختبار ELISA معتمد على الخلية.

يوضح الشكل ٧ (أ-ج) خصوصية ارتباط مضادات أجسام مضادة IL-21R محددة (الشكل ٧ (أ)، AbS؛ الشكل ٧ (ب)، AbQ، AbT، AbO؛ الشكل ٧ (ج)، AbR، AbP، و AbU)، والتي تقاس بواسطة رنين plasmon السطح. يتم إمساك مضادات أجسام مضاد IL-21R على IgG مضاد آدمي، ويقاس الارتباط اللاحق مع IL-21R-H/F فأري، IL-13-H/F آدمي، IL-2R β آدمي، أو IL-4R القابل للذوبان الآدمي في أداة BIACORE® (GE Healthcare, Piscataway, NJ). يوضح الشكل ٧ (د) إمساك IL-2R β الآدمي و IL-4R القابل للذوبان الآدمي بواسطة مضادات أجسام مضاد IL-2R β محدد ومضاد IL-4R، على التوالي (مقارن).

يوضح الشكل ٨ (أ-د) ارتباط مضادات أجسام مضاد IL-21R مع IL-21R فأري وآدمي. يتم إمساك مضادات أجسام مضاد IL-21R آدمي على IgG مضاد آدمي على شريحة BIACORE™. يمكن السماح بدفق تركيزات مختلفة من IL-21R-His/FLAG آدمي (الأشكال ٨ (أ-ب)) و IL-21R-His/FLAG فأري (الأشكال ٨ (ج-د)) على الشريحة، ويتم رصد الارتباط والانفصال.

يوضح الشكل ٩ ارتباط مضادات أجسام مضاد IL-21R مع IL-21R قرد سينومولجس وآدمي. يتم إمساك مضادات أجسام مضاد IL-21R الآدمية AbS و AbT على IgG مضاد-آدمي ثابت على شريحة BIACORE™. يسمح بتدفق التركيزات المختلفة من IL-21R-His/FLAG قرد سينومولجس وآدمي على الشريحة، ويتم رصد الارتباط والانفصال. يوضح الشكل ٩ (أ) ارتباط IL-21R-His/FLAG قرد سينومولجس مع AbS. يوضح الشكل ٩ (ب) ارتباط IL-21R-His/FLAG الآدمي مع AbS. يوضح الشكل ٩ (ج) ارتباط IL-21R-His/FLAG قرد سينومولجس مع AbT. يوضح الشكل ٩ (د) ارتباط IL-21R-His/FLAG قرد سينومولجس مع AbT.

يوضح الشكل ١٠ تقدير epitope لمضادات أجسام IL-21R. في التجربة الموضحة في الشكل ١٠ (أ) (انظر التوضيح على يسار المحور الصادي)، يمسك IL-21R-H/F الفأري (protein اندماج His-Flag) بواسطة مضاد جسم مضاد IL-21R AbS الثابتة على شريحة BIACORE™. تتدفق مضادات أجسام مضاد IL-21R الإضافية (AbS، AbT، D5،

(D5-20، مضاد جسم IL-21R مضاد فأري معادل و 7C2 مضاد جسم مقارن IL-21R مضاد- فأري غير معادل) على الشريحة ويتم رصد ارتباطهم مع IL-21R-H/F الممسوكة. في التجربة الموضحة في الشكل ١٠ (ب)، يتم إمساك IL-21R-H/F الأدمي بواسطة مضاد جسم مضاد IL-21R AbS IL-21R الثابتة على شريحة BIACORE™. تتدفق مضادات أجسام مضاد IL-21R الإضافية (AbS، AbT، و 9D2 مضاد جسم مقارن IL-21R مضاد أدمي غير معادل) على الشريحة ويتم رصد ارتباطهم مع IL-21R-H/F الممسوكة.

يوضح الشكل ١١ معادلة انقسام خلايا IL-21R-BaF3 أدمية وخلايا IL-21R-BaF3 فأرية بواسطة مضادات الأجسام الموضحة. تضاف مضادات الأجسام إلى الخلايا. بعد ذلك، يضاف IL-21 ويقاس الانقسام بواسطة CELLTITER-GLO® بعد ٤٨ ساعة. تجرى الاختبارات على خلايا IL-21R-BaF3 أدمية مع ١٠٠ بيكوجرام/مليلتر من IL-21 أدمي (الشكل ١١ (أ))، خلايا IL-21R-BaF3 فأرية مع ٢٠٠ بيكوجرام/مليلتر من IL-21 فأري (الشكل ١١ (ب))، وخلايا IL-21R-TF1 أدمية مع ١٠٠ بيكوجرام/مليلتر من IL-21 الأدمي (الشكل ١١ (ج)).

يوضح الشكل ١٢ معادلة الانقسام المعتمد على IL-21 لخلايا B أولية أدمية. تضاف مضادات الأجسام المحددة على خلايا B الأدمية الأولية مع مضادات أجسام مضاد-CD40 و IL-21 الأدمي. يقاس دمج ³H-thymidine بعد ثلاثة أيام. يوضح الشكل ١٢ (أ) مقارنة بين AbQ، AbR، AbS، AbT، AbU، طفرة ثلاثية IL-13، ومضاد جسم أصلي 18A5؛ يوضح الشكل ١٢ (ب) مقارنة بين AbT، AbV، AbW، AbU، و IgG1 أدمي مقارن (hIg1).

يوضح الشكل ١٣ معادلة الانقسام المعتمد على IL-21 لخلايا T CD4⁺ الأولية الأدمية. تضاف مضادات الأجسام المحددة إلى خلايا T CD4⁺ الأدمية الأولية المنشطة مع IL-21 الأدمي، يقاس دمج ³H-thymidine بعد ثلاثة أيام.

يوضح الشكل ١٤ معادلة الانقسام المعتمد على IL-21 لخلايا T CD8⁺ الأولية الفأرية. تضاف مضادات الأجسام المحددة إلى خلايا T CD8⁺ الفأرية الأولية المنشطة مع IL-21 الأدمي، يقاس دمج ³H-thymidine بعد ثلاثة أيام.

يوضح الشكل ١٥ قياس السمية الخلوية المعتمدة على مضاد الجسم (ADCC) المحثة بواسطة مضادات أجسام مضاد IL-21R. يقاس القتل المعتمد على PBMC لخلايا BJAB المعلمة CFSE المغلفة مع مضادات أجسام مضاد IL-21R المحددة عن طريق دمج

propidium iodide. يستخدم rituximab مضاد جسم مضاد-CD20 (RITUXAN®، Genentech, Inc., South San Francisco, CA) كمثال مقارنة إيجابي، ويستخدم مضاد جسم مضاد IL-13 كمثال مقارنة سالب.

يوضح الشكل ١٦ ارتباط مكمل C1q بواسطة مضادات أجسام مضاد IL-21R، يتم تسكين مضادات أجسام مضاد IL-21R المحددة على طبق ELISA و، بعد التحضين مع مصل آدمي، يقاس ارتباط C1q مع C1q مضاد-آدمي دجاجي ومضاد جسم IgY مضاد-دجاجي مرتبط HRP. يستخدم rituximab مضاد جسم مضاد CD20 (RITUXAN®) كمثال مقارنة إيجابي، ويستخدم مضاد جسم مضاد IL-13 كمثال مقارنة سلبي.

يوضح الشكل ١٧ (أ-ج) ترتيبات amino acid لأجل AbQ، تشمل مجالات سيطرة V_H و V_L CDRs (H1، H2، H3، L1، L2، و L3)، ومناطق ثابتة.

يوضح الشكل ١٨ (أ-ج) ترتيبات amino acid لأجل AbR، تشمل مجالات سيطرة V_H و V_L CDRs (H1، H2، H3، L1، L2، و L3)، ومناطق ثابتة.

يوضح الشكل ١٩ (أ-ج) ترتيبات amino acid لأجل AbW، تشمل مجالات سيطرة V_H و V_L CDRs (H1، H2، H3، L1، L2، و L3)، ومناطق ثابتة.

يوضح الشكل ٢٠ (أ-ج) ترتيبات amino acid لأجل AbS، تشمل مجالات سيطرة V_H و V_L CDRs (H1، H2، H3، L1، L2، و L3)، ومناطق ثابتة.

يوضح الشكل ٢١ (أ-ج) ترتيبات amino acid لأجل AbT، تشمل مجالات سيطرة V_H و V_L CDRs (H1، H2، H3، L1، L2، و L3)، ومناطق ثابتة.

يوضح الشكل ٢٢ (أ-ج) ترتيبات amino acid لأجل AbO، تشمل مجالات سيطرة V_H و V_L CDRs (H1، H2، H3، L1، L2، و L3)، ومناطق ثابتة.

يوضح الشكل ٢٣ (أ-ج) ترتيبات amino acid لأجل AbP، تشمل مجالات سيطرة V_H و V_L CDRs (H1، H2، H3، L1، L2، و L3)، ومناطق ثابتة.

يوضح الشكل ٢٤ (أ-ج) ترتيبات amino acid لأجل AbU، تشمل مجالات سيطرة V_H و V_L CDRs (H1، H2، H3، L1، L2، و L3)، ومناطق ثابتة.

يوضح الشكل ٢٥ (أ-ج) ترتيبات amino acid لأجل AbV، تشمل مجالات سيطرة V_H و V_L CDRs (H1، H2، H3، L1، L2، و L3)، ومناطق ثابتة.

يوضح الشكل ٢٦ (أ-ز) النتائج الصادرة عن الدراسات الإضافية التي تم إجراؤها بصورة مماثلة للدراسات التي تم إجراؤها للحصول على النتائج الموضحة في الأشكال ٥، ١١، ١٢، ١٣ و ١٤ (كما هو موصوف أعلاه).

يوضح الشكل ٢٧ تنافس IL-21 cytokine مع مضاد جسم AbT للارتباط مع IL-21R الفأري. تخلط المادة الناقلة أو الكميات المتزايدة من IL-21 مع IL-21R-His/FLAG الفأري biotinylated، وتضاف الخلطات إلى AbT الساكن على طبق ELISA. يتم الكشف عن إمساك mIL-21R مع HRP-streptavidin، ويتضح التنافس للارتباط مع mIL-21R بالانخفاض في إشارة A450.

الوصف التفصيلي

تشتق مبدئياً proteins الارتباط الخاصة بالاختراع الحالي من مضاد جسم أصلي 18A5، ولكنها تختلف عن 18A5 في ترتيبات amino acid من أقسام تحديد تكميلية لسلسلة خفيفة و/أو سلسلة ثقيلة (CDR المنطقة ٣). علاوة على ذلك، تظهر proteins الارتباط الحالية فعالية محسنة في ارتباط ومعادلة IL-21R الفأري والآدمي بالمقارنة مع 18A5 في شكل مكافئ (مثل، scFv أو IgG). لم يتم سابقاً توضيح المعادلة عالية الفعالية من IL-21R لكلا النوعين (الآدمي والفأري) بواسطة protein الارتباط الفردي. إن proteins الارتباط الحالية، والتي يكون لها فعالية معادلة أكبر من مضادات أجسامهم الأصلية، قد تظهر فاعلية أعلى مقارنة بالعوامل الموصوفة سابقاً. علاوة على ذلك، يعدل ترتيب amino acid للمناطق الإطارية V_H و V_L ليوافق الترتيبات المشفرة بواسطة الترتيب الجينومي الآدمي، مما يساعد على خفض احتمال استجابات مضاد الجسم الآدمي مضاد الآدمي في المرضى المعالجين بواسطة proteins الارتباط الحالية.

التعريفات:

لتوضيح الاختراع الحالي بصورة أسهل، يجب أولاً تعريف المصطلحات. تتحدد التعريفات الإضافية خلال الوصف التفصيلي وفي أي جزء من الموصوفة.

يشير مصطلح "protein الارتباط (binding protein)" كما هو مستخدم هنا، إلى أي protein طبيعي، مُصنع، مخلوق، أو معدل هندسياً أو اتحاداً من ذلك يرتبط مع مولد مضاد، protein مستهدف، أو peptide، أو جزء (أجزاء) منه. تشمل proteins الارتباط الخاصة بالاختراع على مضادات أجسام، أو يتم اشتقاقها من جزء مضاد جسم واحد على الأقل. قد

تتضمن proteins الارتباط على protein طبيعية و/أو proteins معدلة هندسيا تخليقيا. قد ترتبط proteins الارتباط مع مولد مضاد أو جزء منه لتكوين معقد وإظهار استجابة بيولوجية (مثل، تعضيد أو تثبيط نشاط بيولوجي محدد). قد تشمل proteins الارتباط على أجزاء مضاد جسم معزولة، تتكون أجزاء "Fv" من مناطق متغيرة لسلاسل خفيفة وثقيلة من مضاد جسم، جزيئات polypeptide سلسلة خفيفة المخلفة التي تتصل فيها المناطق المتغيرة لسلسلة خفيفة وثقيلة بواسطة وصلة peptide ("scFv proteins")، وأدنى وحدات إدراك تتكون من متخلفات amino acid التي تحاكي منطقة فائقة التغير. تشمل أجزاء protein الارتباط على أجزاء وظيفية من مضاد جسم، مثل، Fab، Fab'، $F(ab')_2$ ، Fc، Fd، Fd'، Fv، ومجال سيطرة متغير فردي من مضاد جسم (dAb). قد تكون proteins الارتباط أحادية أو ثنائية السلسلة، وقد تشمل على مجال سيطرة ارتباط أحادي أو مجالات سيطرة ارتباط متعددة.

قد يشتمل protein الارتباط على proteins اندماج globulin مناعي - لمجال سيطرة الارتباط، بما في ذلك polypeptide مجال سيطرة الارتباط الذي يلتحم أو يتصل بطريقة أخرى مع مفصلة globulin مناعي أو polypeptide منطقة تعمل كمفصلة، والتي تلتحم أو تتصل مع منطقة تشمل واحد أو أكثر من المناطق الثابتة أولية أو معدلة هندسيا من سلسلة ثقيلة globulin مناعي بخلاف CH1، مثل مناطق CH2 و CH3 من IgG و IgA، أو مناطق CH3 و CH4 من IgE (انظر، مثلا، Ledbetter et al، طلب براءة الاختراع الأمريكي 2005/0136049، للحصول على وصف مكتمل). قد يشتمل إضافيا protein اندماج globulin المناعي - لمجال سيطرة الارتباط على polypeptide منطقة ثابتة CH2 لسلسلة ثقيلة globulin مناعي معدل هندسيا أو أولي (أو CH3 في حالة البناء المشتق كليا أو جزئيا من IgE) والذي يلتحم أو يتصل مع polypeptide منطقة مفصلة، و polypeptide منطقة ثابتة CH3 لسلسلة ثقيلة globulin مناعي معدل هندسيا أو أولي (أو CH4 في حالة البناء المشتق كليا أو جزئيا من IgE) والذي يلتحم أو يتصل مع polypeptide منطقة ثابتة CH2 (أو CH3 في حالة البناء المشتق كليا أو جزئيا من IgE). بصورة نموذجية، تكون proteins اندماج globulin المناعي لمجال سيطرة الارتباط القدرة على إظهار نشاط globulin مناعي واحد على الأقل والذي ينتقى من المجموعة المتكونة من السمية الخلوية بسبب خلية تعتمد على مضاد جسم، ثبات مكمل، و/أو الارتباط بالهدف، مثل مولد المضاد المستهدف. يمكن أن تشتق proteins الارتباط من

الاختراع من أي نوع يتضمن، بدون تحديد، فأر، إنسان، جمل، لاما، سمك، سمك قرش، ماعز، دجاج، وبقرة.

يشير مصطلح "مضاد جسم (antibody)" كما هو مستخدم هنا، إلى globulin مناعي فعال مع protein المحدد أو polypeptide من جزء منه. تشمل مضادات الأجسام المناسبة، دون تحديد، على مضادات أجسام آدمية، مضادات أجسام أولية، مضادات أجسام هجينة، مضادات أجسام أحادية النسخ، مضادات أجسام أحادية الخصوصية، مضادات أجسام متعددة النسخ، مضادات أجسام عديدة الخصوصية، مضادات أجسام غير خاصة، مضادات أجسام ثنائية الخصوصية، مضادات أجسام متعددة الخصوصية، مضادات أجسام مكتسبة السمة الأدمية، مضادات أجسام مصنعة، مضادات أجسام مخلقة، مضادات أجسام مهجنة، مضادات أجسام طفرية، مضادات أجسام مرتبطة مطعمة (أي، مضادات أجسام مقترنة أو ملتحمة مع proteins أخرى، علامات مشعة، cytotoxins)، ومضادات أجسام مولدة في المعمل. قد يكون مضاد الجسم من أي فئة من مضادات الأجسام التي تشمل، دون تحديد، على IgM، IgA، IgG، IgD، و IgE، ومن أي فئة فرعية (مثل، IgG1، IgG2، IgG3، و IgG4) لمضادات الأجسام. قد يشتمل مضاد الجسم على منطقة ثابتة لسلسلة ثقيلة مختارة من، مثلا، IgG1، IgG2، IgG3، أو IgG4. يشتمل مضاد الجسم أيضا سلسلة خفيفة مختارة من، مثلا، kappa (κ) أو lambda (λ). يمكن أن تشتق proteins الارتباط من الاختراع من أي نوع تتضمن، بدون تحديد، فأر، إنسان، جمل، لاما، سمك، سمك قرش، ماعز، دجاج، وبقرة. يمكن ضبط المناطق الثابتة لمضادات الأجسام، بالتعديل الطفري مثلا، لتحسين خواص مضاد الجسم (مثلا، لزيادة أو خفض واحد أو أكثر من: ارتباط مستقبل Fc، glycosylation مضاد الجسم، عدد متخلفات cysteine، وظيفة الخلية المستجيبة، أو وظيفة المكمل). بصورة نموذجية، يرتبط مضاد الجسم تحديدا مع مولد مضاد محدد مسبقا، مثل، اضطراب مصاحب للمولد المضاد، مثل اضطراب التهابي، مناعي، مناعي ذاتي، عصبي تنكسي، أيضي و/أو خبيث.

يشير مصطلح "protein ارتباط وحيد مجال السيطرة (single domain binding protein)" كما هو مستخدم هنا إلى أي دعامة ارتباط وحيدة مجال السيطرة ترتبط مع مولد مضاد، protein أو polypeptide. تشمل proteins الارتباط وحيدة مجال السيطرة على أي دعامة protein معدلة هندسيا جينيا، صناعيا، تخليقا أو طبيعيا أو اتحاد منهم ترتبط مع مولد مضاد أو جزء منه لتشكيل معقد وإظهار استجابة بيولوجية (مثل، تعضيد أو تثبيط نشاط بيولوجي

محدد). تشق proteins ارتباط وحيدة مجال السيطرة من proteins أو مضادات أجسام طبيعية، أو يتم تعديلها هندسيا صناعيا أو تنتج بواسطة تقنية تخليقية. قد تكون proteins الارتباط وحيدة مجال السيطرة هي أي proteins في الفن أو أي proteins ارتباط وحيدة مجال السيطرة جديدة، وقد تشق من أي نوع بما في ذلك، دون تحديد، فأر، إنسان، جمل، لاما، سمكة، سمك القرش، ماعز، أرنب، دجاجة، وبقرة. في بعض تجسيديات الاختراع، تشق دعامة protein الارتباط الوحيد مجال السيطرة من منطقة متغيرة من globulin المناعي الموجود في سمكة، مثل، الدعامة المشتقة من نوع مماثل globulin المناعي المعروف بوصفه مستقبل مولد المضاد الجديد (Novel Antigen Receptor) (NAR) الموجود في مصل أسماك القرش. يتم وصف طرق إنتاج دعامات الارتباط وحيدة مجال السيطرة المشتقة من منطقة متغيرة لأجل NAR ("IgNARs") في منشور الطلب الدولي WO 03/014161 و Streltsov (2005) *Protein* ١٠ *Sci.* 14(11):2901-09.

في تجسيديات أخرى، يكون protein الارتباط وحيد مجال السيطرة هو protein ارتباط وحيد مجال السيطرة طبيعي والذي يتم وصفه في الفن كمضاد جسم ثقيل السلسلة خالي من السلاسل الخفيفة. توضح في منشور الطلب الدولي WO 94/004678، مثلا، proteins الارتباط وحيدة مجال السيطرة المذكورة. إن protein الارتباط متغير مجال السيطرة، المشتق من مضاد جسم ثقيل السلسلة خالي طبيعيا من السلسلة الخفيفة، يتم الإشارة له هنا باختصار VHH أو "مضاد الجسم المجهرى (nanobody)" لتمييزه عن VH التقليدي من globulins المناعية رباعية السلسلة. يمكن اشتقاق جزيء VHH من مضادات أجسام مرتفعة في الأنواع الجميلة، مثل الجمل، اللاما، الجمل وحيد السنام، الألباكا والجواناكو. يمكن استخدام فصائل أخرى بجانب الفصيلة الجميلة لإنتاج proteins الارتباط السلسلة ثقيلة التي تخلق طبيعيا من السلاسل الخفيفة. تكون جزيئات VHH أصغر بمقدار ١٠ أضعاف من جزيئات IgG التقليدية. تكون هذه الجزيئات أحادية polypeptides وتكون عالية الثبات، مقاومة لحالات للأس الهيدروجيني ودرجات الحرارة المرتفعة. علاوة على ذلك، تكون هذه الجزيئات مقاومة لعمل proteases، وذلك بخلاف مضادات الأجسام التقليدية. بالإضافة إلى ذلك، يؤدي إظهار VHHs في المعمل إلى توفير VHHs وظيفية متضاعفة جيدا عالية الإنتاجية. علاوة على ذلك، تقوم proteins الارتباط المولدة في المجال بتمييز epitopes بخلاف proteins المميزة بواسطة مضادات الأجسام المولدة في المعمل خلال مكتبات مضاد جسم أو عبر تحصين كائنات ثديية بخلاف

الجمال (انظر، مثلاً، منشور الطلب الدولي أرقام WO 97/049805 و WO 94/004678، المندمجين هنا كمرجع).

تشير المصطلحات "مجالات سيطرة ارتباط مولد مضاد (antigen-binding domain)" و "جزء ارتباط مولد مضاد (antigen-binding fragment)" إلى جزء من protein الارتباط الذي يشمل amino acids المسؤولة عن الارتباط الخاص بين protein الارتباط ومولد المضاد. يشير مصطلح "epitope" إلى جزء من مولد المضاد المميز تحديدا والمرتبطة بواسطة protein الارتباط. قد يشتمل مجال سيطرة ارتباط مولد المضاد على منطقة متغيرة سلسلة خفيفة (V_L) ومنطقة متغيرة سلسلة ثقيلة (V_H) من مضاد جسم؛ مع ذلك، لا يتوجب اشتغال المجال على كلا المنطقتين. تشتمل أجزاء Fd، مثلاً، على منطقتين V_H وعادة ما تحتفظ بوظيفة ارتباط مولد المضاد لمجال سيطرة- مولد مضاد سليم. تشتمل أمثلة أجزاء ارتباط مولد المضاد من protein الارتباط، دون تحديد، على (١) جزء Fab، جزء أحادي التكافؤ له مجالات سيطرة (٢) جزء $F(ab')_2$ ، جزء ثنائي التكافؤ يتضمن جزئين Fab متصلين بواسطة جسر disulfide عند منطقة المفصلة؛ (٣) جزء Fd يتضمن مجالين سيطرة V_H ومجال سيطرة C_H1 ؛ (٤) جزء Fv، يشمل مجالات سيطرة V_L و V_H لطرف مفرد من مضاد جسم؛ (٥) جزء dAb (انظر، مثلاً، Ward et al. (1989) *Nature* 341:544-46)، له مجال سيطرة V_H ؛ (٦) CDR معزولة؛ و (٧) جزء متغير وحيد السلسلة (scFv). على الرغم من تفسير مجالين السيطرة للجزء Fv، V_L و V_H بواسطة جينات منفصلة، فإنها قد تتصل باستخدام طرق مخلقة بواسطة وصلة تخليقية تساعد في تكوين سلسلة protein مفرد، والتي يتم فيها اقتران المناطق V_L و V_H لتشكيل جزيئات أحادية التكافؤ (المعروفة باسم scFv)، انظر، مثلاً، Bird et al. (1988) *Science* 242:423-26; Huston et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-83

يمكن الحصول على أجزاء مجال سيطرة الارتباط باستخدام تقنيات تقليدية معروفة للماهرين في الفن، وتقييم الأجزاء للعمل بنفس طريقة proteins الارتباط السليمة، مثل مضادات الأجسام.

يشير المصطلح "معادل (neutralizing)" إلى proteins الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد منه (مثلاً، مضاد جسم) الذي يخفض أو يخدم نشاط ممر التأشير أو مولد المضاد، مثلاً، ممر التأشير IL-21 / IL-21R أو مولد المضاد IL-21R.

يشير مصطلح "كمية فعالة (effective amount)" إلى جرعة أو كمية كافية لتنظيم نشاط IL-21R لتحسين أو خفض حدة أعراض إكلينيكية أو لتحقيق ناتج بيولوجي مطلوب، مثل، نشاط خلايا B و/أو T المنخفض، كبح المناعة الذاتية وكبح رفض الزرع.

يشير مصطلح "protein ارتباط آدمي (human binding protein)" إلى proteins ارتباط لها مناطق ثابتة ومتغيرة مقابلة جوهريا لترتيبات globulin المناعي لخط جرثومة آدمي المعروفة في الفن، والتي تشمل، مثلا، الترتيبات الموصوفة في:

Kabat et al. (5th ed. 1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U.S.

Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242.

قد تشمل مضادات الأجسام الأدمية الخاصة بالاختراع على متخلفات amino acid غير مشفرة بواسطة ترتيبات globulin المناعي لخط جرثومة آدمي (مثل، الطفرات التي يتم إدخالها بواسطة تكوينات طفرية عشوائية أو موجه لمكان في المعمل أو بواسطة طفرة جسمية في الجسم)، مثلا، في CDRs، تحديدا، في CDRs. قد يشتمل مضاد الجسم الأدمي على الأقل على واحد، اثنان، ثلاثة، أربعة، خمسة أو أكثر من المواضع المستبدلة مع متخلف amino acid غير مشفر بواسطة ترتيب globulin المناعي لخط الجرثومة الأدمي.

تشير العبارات "تثبيط (inhibit)"، "معارضة (antagonize)"، "إخماد (block)"، أو "معادلة (neutralize)" نشاط IL-21R وما شابه ذلك إلى خفض، تثبيط أو إنقاص نشاط واحد على الأقل من IL-21R نظرا لارتباط مضاد جسم مضاد IL-21R، حيث يرتبط الخفض بنشاط IL-21R في غياب نفس مضاد الجسم. يمكن قياس نشاط IL-21R باستخدام أي تقنية معروفة في الفن. إن التثبيط أو المعارضة لا تعني الإزالة الكلية للنشاط البيولوجي من IL-21R. قد يصل انخفاض النشاط إلى حوالي ١٠٪، ٢٠٪، ٣٠٪، ٤٠٪، ٥٠٪، ٦٠٪، ٧٠٪، ٨٠٪، ٩٠٪، أو أكثر.

يشير المصطلح "مستقبل interleukin-21 (interleukin-21 receptor)" أو "IL-21R" أو ماشابه إلى مستقبل عائلة cytokine الفئة I، والتي تعرف أيضا باسم MU-1 (انظر، مثلا، طلب براءة الاختراع الأمريكية رقم 09/569,384؛ ومنشور الطلب الأمريكي أرقام ٢٠٠٤/٠٢٦٥٩٦٠؛ ٢٠٠٦/٠١٥٩٦٥٥؛ ٢٠٠٦/٠٠٢٤٢٦٨؛ و ٢٠٠٨/٠٢٤١٠٩٨)، ٢٥

NILR أو zalpha11 (انظر، مثلا، منشور الطلب الدولي WO 01/085792؛ Parrish-Novak et al. (2000) أعلاه؛ Ozaki et al. (2000) أعلاه)، والذي يرتبط مع المركب الترابطي IL-21.

يكون IL-21R مماثل للسلسلة β المشتركة لمستقبلات IL-21 و IL-15 و IL-4 α (Ozaki et al. (2000) أعلاه). عند ارتباط المركب الترابطي يكون IL-21R قادر على التفاعل البيني مع سلسلة مستقبل cytokine gamma (γc) وحث phosphorylation من STAT1 و STAT3 (Asao et al. (2001) أعلاه) أو STAT5 (Ozaki et al. (2000) أعلاه). تظهر IL-21R توزيع نسيج ليفي واسع الانتشار. كما يشير مصطلح "مستقبل interleukin-21" (interleukin-21 receptor) أو "IL-21R" أو ما شابه إلى polypeptide (والذي يفضل أن يكون من أصل ثديي، مثل، IL-21R الادمي أو الفأري) أو، حسب ما يتطلبه السياق، تشفير polynucleotide مثل polypeptide، والذي يكون قادرا على التفاعل البيني مع IL-21 (يفضل IL-21 لعضو ثديي، مثل IL-21 الادمي أو الفأري) ويتسم على الأقل بواحد مما يلي: (١) ترتيب amino acid من IL-21R polypeptide الثديي الطبيعي أو جزء منه، مثل، ترتيب amino acid المحدد في تعريف الترتيب رقم: ٢ (الادمي - يقابل (U.S. Dept. of Health and Human GENBANK® Services, Bethesda, MD) Accession No. NP_068570 أو تعريف الترتيب رقم: ٤ (فأري - يقابل (GENBANK® Acc. No. NP_068687)، أو جزء منه؛ (٢) ترتيب amino acid متماثل جوهريا، بنسبة ٨٥٪، ٩٠٪، ٩٥٪، ٩٨٪، أو ٩٩٪ من التماثل على الأقل، مع ترتيب amino acid المحدد في تعريف الترتيب رقم: ٢ أو تعريف الترتيب رقم: ٤، أو جزء منه، (٣) ترتيب amino acid مشفر بواسطة ترتيب IL-21R nucleotide الثديي الطبيعي أو جزء منه (مثل تعريف الترتيب رقم: ١ (الادمي - مقابل (GENBANK® Accession No. NM_021798 أو تعريف الترتيب رقم: ٣ (فأري - مقابل (GENBANK® Acc. No. NM_021887)، أو جزء منه؛ (٤) ترتيب amino acid مشفر بواسطة ترتيب nucleotide المتماثل جوهريا، بنسبة ٨٥٪، ٩٠٪، ٩٥٪، ٩٨٪، أو ٩٩٪ على الأقل من التماثل، مع ترتيب nucleotide المذكور في تعريف الترتيب رقم: ١ أو تعريف الترتيب رقم: ٣ أو جزء منه؛ (٥) ترتيب amino acid مشفر بواسطة انحلال ترتيب nucleotide إلى ترتيب IL-21R nucleotide الطبيعي أو جزء منه، مثل تعريف الترتيب رقم: ١ أو تعريف الترتيب رقم: ٣، أو جزء منه؛ أو (٦) ترتيب nucleotide يهجن أحد ترتيبات nucleotide السابقة تحت شروط صارمة، مثل، شروط عالية الصرامة. علاوة على ذلك، تكون IL-21Rs غير الادمية وغير الثديية مفيدة في الطرق الموضحة.

يشير مصطلح "interleukin-21" أو "IL-21" إلى cytokine يظهر تماثل ترتيب مع IL-2، IL-4 و IL-15 (Parrish-Novak et al. (2000) أعلاه)، وترتبط مع IL-21R. تشترك هذه cytokines في تضاعف عام في بناء "حزمة رباعية الحلزون" والتي تمثل عائلتها. يظهر IL-21 مبدئياً في خلايا $CD4^+$ T النشطة، ويكون لها تأثيرات على خلايا NK، B و T (Parrish-Novak et al. (2000) أعلاه؛ Kasaian et al. (2002) أعلاه). عند ارتباط IL-21 مع IL-21R، يؤدي تنشيط IL-21R إلى، مثلاً، تنشيط STAT5 أو STAT3 (Ozaki et al. (2000) أعلاه). يشير مصطلح "interleukin-21" أو "IL-21" إلى polypeptide (يفضل أن يكون من أصل ثديي، مثل IL-21 الأدمي أو الفأري)، أو كما يتطلبه السياق، تشفير polynucleotide مثل polypeptide، القادر على التفاعل البيني مع IL-21R (والذي يفضل أن يكون من أصل ثديي، مثل، IL-21R آدمي أو فأري) ويشمل واحد على الأقل من السمات التالية: (١) ترتيب amino acid من IL-21 ثديي طبيعي أو جزء منه، مثل، ترتيب amino acid المذكور في تعريف الترتيب رقم: ٢١٢ (الأدمي)، أو جزء منه، (٢) ترتيب amino acid متماثل جوهرياً، بنسبة ٨٥٪، ٩٠٪، ٩٥٪، ٩٨ أو ٩٩٪ من التماثل، مع ترتيب amino acid المذكور في تعريف الترتيب رقم: ٢١٢، أو جزء منه؛ (٣) ترتيب amino acid مشفر بواسطة ترتيب IL-21 nucleotide ثديي طبيعي أو جزء منه (مثل، تعريف الترتيب رقم: ٢١١ (آدمي)، أو جزء منه)؛ (٤) ترتيب amino acid مشفر بواسطة ترتيب nucleotide متماثل جوهرياً، بنسبة ٨٥٪، ٩٠٪، ٩٥٪، ٩٨ أو ٩٩٪ على الأقل من التماثل، مع ترتيب nucleotide المذكور في تعريف الترتيب رقم: ٢١١ أو جزء منه؛ (٥) ترتيب amino acid مشفر بواسطة انحلال ترتيب nucleotide إلى ترتيب IL-21 nucleotide طبيعي أو جزء منه، أو (٦) ترتيب nucleotide يهجن أحد ترتيبات nucleotide السابقة تحت شروط صارمة، مثلاً، شروط عالية الصرامة.

يشير مصطلح "نشاط IL-21R (IL-21R activity)" وماشابه (مثل "نشاط IL-21R"، "نشاط IL-21/IL-21R") إلى عملية خلوية واحدة على الأقل تبدأ أو تتوقف نتيجة لارتباط IL-21R. تشمل أنشطة IL-21R، دون تحديد، على: (١) التفاعل البيني، مثل الارتباط، مع مركب ترابطي، مثل، IL-21 polypeptide؛ (٢) الارتباط مع أو تنشيط تحويل الإشارة (والذي يطلق عليه "التأشير"، ويشير إلى التدافع في الخلايا استجابة لمثير محدد) وجزيئات تحويل الإشارة (مثل سلسلة جاما γ C و JAK1)، و/أو إثارة phosphorylation و/أو تنشيط STAT proteins،

مثل، STAT5 و/أو STAT3؛ و(٣) ضبط انقسام، تباين، وظيفة خلية مستجيبة، نشاط محلل للخلية، إفراز cytokine، و/أو استبقاء الخلايا المناعية، مثل خلايا T، خلايا NK، خلايا B، بلاعم، خلايا T التنظيمية (Tregs) وخلايا كبيرة النواة.

كما هو مستخدم هنا، يشير مصطلح "مضاد جسم مولد في المعمل (in vitro-generated antibody) إلى مضاد جسم يتولد فيه كل أو جزء من المنطقة المتغيرة (مثل، CDR واحد على الأقل) في انتقاء خلوي غير مناعي (مثل، إظهار بلعم في المعمل، وتعيين شريحة protein، أو أي طريقة أخرى يمكن فيها اختبار قدرة الترتيبات المرشحة على الارتباط مع مولد مضاد).

يشير مصطلح "معزول (isolated)" إلى جزيء خاليا جوهريا من سمات بيئته الطبيعية. على سبيل المثال، يكون protein المعزول خالي جوهريا من مادة خلوية أو proteins أخرى من المصدر الخلوي أو النسيجي الذي تم اشتقاقه منه. كما يشير ذلك المصطلح إلى تحضيرات تشمل protein معزول نقي بدرجة كافية للتركيبات الدوائية، أو نقي بنسبة ٧٠-٨٠٪ (وزن/وزن) على الأقل، ٨٠-٩٠٪ (وزن/وزن) من النقاء، ٩٠-٩٥٪ (وزن/وزن) من النقاء، أو على الأقل ٩٥٪، ٩٦٪، ٩٧٪، ٩٨٪، ٩٩٪ أو ١٠٠٪ (وزن/وزن) من النقاء. تشير عبارة "النسبة المئوية للتطابق" أو متطابق بنسبة مئوية" إلى التشابه بين ترتيبين مختلفين على الأقل. يمكن تحديد النسبة المئوية للتطابق بواسطة حسابات الاصطاف القياسية، مثل:

Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) described by Altshul et al. ((1990)

J. Mol. Biol. 215:403-10); the algorithm of Needleman et al. ((1970) *J. Mol. Biol.*

48:444-53);

أو حساب Meyers et al. ((1988) *Comput. Appl. Biosci.* 4:11-17). يمكن استخدام معايير

مثل مصفوفة حساب Blosum 62 مع تسجيل تجويف من ١٢، تسجيل ممتد للتجويف من ٤،

وتسجيل تجويف انتقال إطار من ٥. كما يمكن تحديد النسبة المئوية للتطابق بين ترتيبات

amino acid أو nucleotide باستخدام حساب CABIOS ((1989) Meyers and Miller

4:11-17)، والذي يندمج في برنامج ALIGN (النسخة ٢)، باستخدام جدول متخلف وزن

PAM120، تسجيل طول تجويف من ١٢، وتسجيل تجويف من ٤. يتم حساب النسبة المئوية

للتماثل عن طريق مقارنة ترتيبات من نفس الطول.

- يشير مصطلح "مخزون (repertoire)" إلى ترتيب nucleotide واحد على الأقل مشتق كليا أو جزئيا من تشفير ترتيب واحد على الأقل عند globulin مناعي واحد على الأقل. قد يتم توليد الترتيب (الترتيبات) عن طريق إعادة التنظيم في الجسم لقطع V، D و J من سلاسل ثقيلة و قطع V و J من سلاسل خفيفة. بصورة بديلة، يتولد الترتيب (الترتيبات) من خلية مستجيبة يعاد تنظيمها، مثل الإثارة في المعمل. بصورة بديلة، يمكن الحصول على جزء أو كل من الترتيب (الترتيبات) عن طريق اقتران DNA، تخليق nucleotide، التكوينات الطفوية، أو طرق أخرى (انظر، مثلا، براءة الاختراع الأمريكية رقم ٥٥٦٥٣٣٢). قد يشتمل المخزون على ترتيب واحد فقط أو مجموعة من الترتيبات، والتي تحتوي على ترتيبات في تجمع متباين جينيا.
- تشير المصطلحات "ارتباط نوعي (specific binding)"، "يربط نوعيا (specifically binds)"، وماشابه، إلى جزيئين مكونين لمعقد ثابت نسبيا تحت شروط فسيولوجية. يتميز الارتباط النوعي بالانجذاب العالي وقدرة الارتباط المنخفضة إلى المعتدلة بخلاف الارتباط غير النوعي، الذي يكون له انجذاب منخفض وقدرة ارتباط عالية إلى معتدلة. بصورة نموذجية، يعتبر الارتباط نوعي عندما يكون ثابت الارتباط K_a أعلى من حوالي $10^{-1} M^{-1}s^{-1}$. عند الضرورة، يمكن خفض الارتباط غير النوعي دون التأثير جوهريا على الارتباط النوعي، وذلك عن طريق تغيير شروط الارتباط. قد يقوم الماهر في الفن باستخدام تقنيات تقليدية بتحسين شروط الارتباط المناسبة، مثل تركيز protein، القوة الأيونية للمحلول، درجة الحرارة، الزمن المتاح للارتباط، تركيز عوامل الإخماد (مثل، مصل جنين بقرى أو casein اللبن)، إلخ. يتم هنا شرح الشروط التوضيحية، مع العلم بوجود شروط أخرى معروفة للماهر في الفن الخاص بمجال الاختراع الحالي.
- كما هو مستخدم هنا، تستخدم المصطلحات "صارم (stringent)"، "صرامة (stringency)"، وماشابه لوصف شروط التهجين والغسيل. يمكن استخدام polynucleotides المعزولة الخاصة بالاختراع الحالي كمجسات ومواد أولية للتهجين لتحديد وعزل nucleic acids لها ترتيبات مماثلة أو مطابقة للترتيبات التي تشفر polynucleotides الموضحة. لذلك، يمكن استخدام polynucleotides المعزولة بهذه الطريقة لإنتاج proteins ارتباط مقابل IL-21R أو لتحديد الخلايا التي تظهر proteins الارتباط المذكورة. تشتمل طرق التهجين لتحديد وعزل nucleic acids على تفاعل سلسلة polymerase

(polymerase chain reaction) (PCR)، تهجينات Southern، تهجين في الموضع وتهجين Northern، وجميعهم معروفين للماهر في الفن.

تجرى تفاعلات التهجين تحت شروط الصرامة المختلفة. تشتمل صرامة تفاعل التهجين على صعوبة تهجين جزيئات nucleic acid إلى بعضهم البعض وشروط ابقائهما مهجنين. بصورة مفضلة، يتهجن كل polynucleotide تهجين إلى polynucleotide المقابل له تحت شروط منخفضة الصرامة، ويفضل شروط صارمة، والأفضل شروط صارمة للغاية. تتضح شروط الصرامة للماهر في الفن من، مثلا،

Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989)

6.3.1-6.3.6.

- ١٠ يتناول هذا المرجع وصف للطرق المائية وغير المائية، ويمكن استخدام أيهما. يشتمل أحد أمثلة شروط التهجين الصارمة على التهجين في 6X sodium chloride/sodium citrate (SSC) عند حوالي ٤٥° مئوية، يتبع ذلك بغسلة واحدة على الأقل في 0.2X SSC / ٠,١٪ من SDS عند ٥٠° مئوية. كما تتحقق الشروط الصارمة للتهجين عند استخدام غسلة (غسلات) في، مثلا، 0.2X SSC / ٠,١٪ من SDS عند ٥٥° مئوية، ٦٠° مئوية أو ٦٥° مئوية. تشتمل الشروط الصارمة العالية على، مثلا، التهجين في sodium phosphate ٠,٥ جزيئي جرامي / SDS ٧٪ عند ٦٥° مئوية، ثم يتم إجراء غسلة واحدة على الأقل عند 0.2X SSC / SDS ١٪ عند ٦٥° مئوية. يوضح الجدول ١ أدناه أمثلة إضافية على شروط الصرامة: إن الشروط الصارمة للغاية هي شروط صارمة على الأقل بنفس درجة الشروط (أ) إلى (و)، مثلا؛ وتكون الشروط الصارمة هي شروط الصرامة على الأقل بنفس درجة الشروط (ز) إلى (ل)؛ وتكون شروط الصرامة القليلة هي شروط صارمة على الأقل بنفس درجة الشروط (م) إلى (ص).

جدول ١: شروط التهجين

الشروط	التهجين	طول التهجين (bP) _١	درجة حرارة التهجين وساكن الأس الهيدروجيني ^٢	درجة حرارة الغسل وساكن الأس الهيدروجيني ^٢
(أ)	DNA:DNA	٥٠ <	٦٥° مئوية؛ 1X SSC، أو، ٤٢° مئوية؛ 1X SSC، ٥٠٪ formamide	٦٥° مئوية؛ 0.3 X SSC

1X SSC ؛T _B *	1X SSC ؛T _B *	٥٠>	DNA:DNA	(ب)
٦٧° مئوية؛ 0.3 X SSC	٦٧° مئوية؛ 1X SSC ، أو، ٤٥° مئوية؛ 1X SSC ، ٥٠٪ formamide	٥٠<	DNA:DNA	(ج)
1X SSC ؛T _D *	1X SSC ؛T _D *	٥٠>	DNA:DNA	(د)
٧٠° مئوية؛ 0.3 X SSC	٧٠° مئوية؛ 1X SSC ، أو، ٥٠° مئوية؛ 1X SSC ، ٥٠٪ formamide	٥٠<	RNA:RNA	(هـ)
1X SSC ؛T _F *	1X SSC ؛T _F *	٥٠>	RNA:RNA	(و)
٦٥° مئوية؛ 1X SSC	٦٥° مئوية؛ 4X SSC ، أو، ٤٢° مئوية؛ 4X SSC ، ٥٠٪ formamide	٥٠<	DNA:DNA	(ز)
4X SSC ؛T _H *	4X SSC ؛T _H *	٥٠>	DNA:DNA	(ح)
٦٧° مئوية؛ 1X SSC	٦٧° مئوية؛ 4X SSC ، أو، ٤٥° مئوية؛ 4X SSC ، ٥٠٪ formamide	٥٠<	RNA:DNA	(ط)
4X SSC ؛T _J *	4X SSC ؛T _J *	٥٠>	RNA:DNA	(ي)
٦٧° مئوية؛ 1X SSC	٧٠° مئوية؛ 4X SSC ، أو، ٥٠° مئوية؛ 4X SSC ، ٥٠٪ formamide	٥٠<	RNA:RNA	(ك)
2X SSC ؛T _L *	2X SSC ؛T _L *	٥٠>	RNA:RNA	(ل)
٥٠° مئوية؛ 2X SSC	٥٠° مئوية؛ 4X SSC ، أو، ٤٠° مئوية؛ 6X SSC ، ٥٠٪ formamide	٥٠<	DNA:DNA	(م)
6X SSC ؛T _N *	6X SSC ؛T _N *	٥٠>	DNA:DNA	(ن)
٥٥° مئوية؛ 2X SSC	٥٥° مئوية؛ 4X SSC ، أو، ٤٢° مئوية؛ 6X SSC ، ٥٠٪ formamide	٥٠<	DNA:DNA	(س)
6X SSC ؛T _P *	6X SSC ؛T _P *	٥٠>	RNA:DNA	(ع)
٦٠° مئوية؛	٦٠° مئوية؛ 4X SSC ، أو،	٥٠<	RNA:RNA	(ف)

2X SSC	٥٤° مئوية؛ 6X SSC، ٥٠% formamide			
4X SSC ؛T _R *	4X SSC ؛T _R *	> ٥	RNA:RNA	(ص)

٥ أو مناطق من تكلمة الترتيب المثل.

٢: SSPE (1xSSPE) هو NaCl ٠,١٥ جزيئي جرامي، NaH_2PO_4 ١٠ مللي جزيئي جرامي، و EDTA ١,٢٥ مللي جزيئي جرامي، أس هيدروجيني ٧,٤) يمكن استبداله لأجل SSC (1xSSC) هو NaCl ٠,١٥ جزيئي جرامي و sodium citrate ١٥ مللي جزيئي جرامي) في التهجين وساكنات الأس الهيدروجيني للغسيل؛ تجرى الغسلات لمدة ١٥ دقيقة بعد اكتمال التهجين.

* $T_R - T_B$: يجب أن تكون درجة حرارة تهجين الأجزاء المهجنة المتوقع أن يكون طولها أقل من ٥٠ زوج قاعدة في نطاق ٥-١٠ مئوية وهي درجة حرارة أقل من درجة حرارة انصهار الهجين T_m ، حيث يتحدد T_m طبقا للمعادلات التالية. بالنسبة للأجزاء المهجنة التي يكون طولها ١٨ زوج قاعدة، T_m (مئوية) = ٢ (رقم A + قواعد T) + ٤ (رقم G + قواعد C). بالنسبة للأجزاء المهجنة التي يكون طولها بين ١٨ و ٤٩ زوج قاعدة، T_m (مئوية) = ٨١,٥ + ١٦,٦ (log₁₀Na⁺ + ٠,٤١) - (C+G) (%), حيث يمثل N عدد القواعد في الجزء المجهن، ويمثل Na⁺ تركيز sodium ions في ساكن الأس الهيدروجيني التهجين (Na⁺ من أجل ١ × SSC = ٠,١٦٥ جزيئي جرامي).

تتوافر أمثلة إضافية للشروط الصارمة التي يتم تهجين polynucleotide تحتها في Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Chs. 9& 11, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (1989), and Ausubel et al., eds., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., sections 2.10 and 6.3-6.4، المندمج هنا كمرجع.

يمكن استخدام polynucleotides المنعزلة الخاصة بالاختراع الحالي كمجسات ومواد أولية للتهجين لتحديد وعزل DNA له ترتيبات تشفر أشكال متباينة allelic لأجل polynucleotides المعلنة. إن الأشكال المتباينة allelic هي أشكال بديلة طبيعية الوجود لأجل polynucleotides المعلنة تشفر polypeptides المماثلة أو التي لها تشابه ملحوظ مع polypeptides التي تشفرها polynucleotides المعلنة. يفضل، أن يكون للأشكال المتباينة allelic تماثل ترتيب ٩٠٪ على الأقل (يفضل أكثر، تماثل ٩٥٪ على الأقل؛ الأكثر تفضيلاً، تماثل ٩٩٪ على الأقل) مع polynucleotides المعلنة. يمكن أيضاً استخدام polynucleotides المنعزلة الخاصة بالاختراع الحالي كمجسات ومواد أولية للتهجين لتحديد وعزل DNAs لها ترتيبات تشفر polypeptides مماثلة لأجل polynucleotides المعلنة. إن هذه المماثلات هي polynucleotides و polypeptides منعزلة من أنواع مختلفة عن تلك polypeptides و polynucleotides المعلنة، أو في نفس الأنواع، لكن مع تشابه ترتيب ملحوظ مع polynucleotides و polypeptides المعلنة. بصورة مفضلة، فإن مماثلات polynucleotide لها تماثل ترتيب من ٥٠٪ على الأقل (يفضل أكثر، تماثل ٧٥٪ على الأقل؛ يفضل أكثر، تماثل ٩٠٪ على الأقل) مع polynucleotides المعلنة، بينما يكون لمماثلات polypeptide تماثل ترتيب من ٣٠٪ على الأقل (يفضل أكثر، تماثل ٤٥٪ على الأقل؛ الأكثر تفضيلاً، تماثل ٦٠٪ على الأقل) مع polypeptides / مضادات الأجسام المعلنة. يفضل أن تكون مماثلات polynucleotides و polypeptides المعلنة هي تلك المماثلات المنعزلة من أنواع ثديية. قد يتم أيضاً استخدام polynucleotides المنعزلة من الاختراع الحالي كمجسات ومواد أولية للتهجين لتحديد الخلايا والأنسجة التي تظهر protein الارتباط من الاختراع الحالي والشروط التي تظهر تحتها.

يشير مصطلح "كما هو موضح جوهرياً (substantially as set out)"، "يتطابق جوهرياً (substantially identical)" و "متماثل جوهرياً (substantially homologous)" إلى أن ترتيب amino acid أو nucleotide المناسب (مثل CDR(s)، مجال (مجالات) V_H ، أو V_L) يكون مطابق بالمقارنة أو يشمل اختلافات غير هامة (مثلاً، خلال استبدالات amino acid المتحفظة) بالمقارنة مع الترتيبات الموضحة. تشتمل الاختلافات غير الهامة على تغيرات amino acid ثانوية، مثل واحد أو اثنين من الاستبدالات في ترتيب amino acid خماسي لمنطقة محددة. في حالة مضادات الأجسام، يكون لمضاد الجسم الثاني نفس الخصوصية كما يكون له حوالي ٥٠٪ على الأقل من انجذاب مضاد الجسم الأول.

إن الترتيبات المطابقة أو المماثلة جوهريا للترتيب المحدد هنا تعد جزءا من هذا الطلب. في بعض التجسيديات، يصل تطابق الترتيب إلى حوالي ٨٥٪، ٩٠٪، ٩٥٪، ٩٦٪، ٩٧٪، ٩٨٪، ٩٩٪ أو أكثر. بصورة بديلة، يظهر التماثل أو التطابق الجوهري عند تهجين قطع nucleic acid تحت شروط التهجين الانتقائية (مثل، شروط التهجين عالية الصرامة)، لتكملة الشريط. تتواجد nucleic acids في كل الخلايا، في مواد تحلل الخلية، أو في شكل نقي جزئيا أو نقي جوهريا. ٥

يشير مصطلح "عامل علاجي (therapeutic agent) أو ماشابه إلى مادة تعالج أو تساعد في علاج اضطراب أو عرض طبي منه. تشتمل العوامل العلاجية، دون تحديد، على مواد تضبط الخلايا المناعية أو الاستجابات المناعية بطريقة تكمل استخدام proteins ارتباط مضاد IL-21R. في أحد تجسيديات الاختراع، يكون العامل العلاجي هو مضاد جسم علاجي، مثل مضاد جسم مضاد IL-21R. في تجسيد آخر من الاختراع، يكون العامل العلاجي هو protein ارتباط علاجي، مثل مضاد جسم مضاد IL-21R. يتم هنا وصف أمثلة واستخدامات غير محددة للعوامل العلاجية. ١٠

كما هو مستخدم هنا، يشير مصطلح "كمية فعالة علاجيا (therapeutically effective amount)" من protein الارتباط مضاد IL-21R (مثل، مضاد جسم) إلى كمية فعالة من protein الارتباط، عند إعطاء جرعة فردية أو متعددة لكائن (مثل: مريض بشري) لعلاج، منع، إشفاء، تأخير، خفض حدة، و/أو تخفيف عرض واحد على الأقل لاضطراب أو اضطراب متكرر، أو إطالة عمر الكائن لما بعد المتوقع في غياب هذا العلاج. ١٥

proteins ارتباط مضاد IL-21R

يوفر كشف الطلب الحالي proteins ارتباط مضاد IL-21R جديدة تشمل أجزاء ارتباط مولد مضاد جديدة. يتم توفير طرق عديدة معروفة للماهر في الفن للحصول على proteins ارتباط أو أجزاء ارتباط مولد مضاد منه. على سبيل المثال، يمكن إنتاج proteins ارتباط مضاد IL-21R المشتمة على مضادات أجسام، وذلك باستخدام طرق DNA مخلفة (انظر، مثلا، براءة الاختراع الأمريكية رقم ٤٨١٦٢٦٧). قد يتم إنتاج مضادات أجسام أحادية النسخ عن طريق توليد أورام هجينة وفقا للطرق المعروفة (انظر، مثلا، ٢٥ Nature 256:495-99 (1975) Kohler and Milstein). تفحص الأورام الهجينة المتكونة بهذه الطريقة باستخدام طرق قياسية، مثل اختبارات مادة ماصة مناعية متصلة مع enzyme

(enzyme-linked immunosorbent assays) (ELISA) وتحليل رنين plasmon السطح (BIACORE™)، لتحديد ورم هجين واحد أو أكثر تنتج مضاد جسم مرتبط خاصة مع مولد مضاد محدد. يمكن استخدام أي شكل من مولد المضاد المحدد كمولد مناعي، مثل مولد مضاد مخلوق، أشكال موجودة طبيعياً، أي أشكال متباينة أو أجزاء منها، و peptides مولد لمضاد منها. ٥

تشتمل الطريقة التمثيلية لصناعة proteins الارتباط المحتوية على مضادات أجسام، على فحص مكتبات إظهار protein، مثل البلاعم أو مكتبات عرض ribosome. يتم وصف عرض بلعم، مثلاً، في براءة الاختراع الأمريكية رقم ٥٢٢٣٤٠٩؛

Smith (1985) *Science* 228:1315-17; Clackson et al. (1991) *Nature* 352:624-28;

Marks et al. (1991) *J. Mol. Biol.* 222:581-97;

١٠

ومنشور الطلب الدولي أرقام:

WO 92/018619; WO 91/017271; WO 92/020791; WO 92/015679; WO 93/001288;

WO 92/001047; WO 92/009690; and WO 90/002809.

بالإضافة إلى استخدام مكتبات العرض، يمكن استخدام مولد مضاد محدد لتحسين حيوان غير آدمي، مثل، قرد سينومولجس، دجاج، أو قارض (مثل، فأر، فأر هامستر أو جرذ). في ١٥ أحد التجسيديات، يشتمل الحيوان غير الآدمي على جزء على الأقل من جين globulin مناعي آدمي. على سبيل المثال، يمكن تعديل السلالات الفأرية هندسيا التي تفتقر إنتاج مضاد جسم فأري مع أجزاء كبيرة من Ig loci الآدمي. باستخدام تقنية الورم الهجين، يمكن إنتاج واختيار proteins الارتباط أحادية النسخ محددة مولد المضاد، مثل مضادات الأجسام، المشتقة من جينات لها الخصوصية المطلوبة (انظر، مثلاً، ٢٠

XENOMOUSE™ (Amgen Inc., Thousand Oaks, CA); Green et al. (1994) *Nat.*

Genet. 7:13-21;

براءة الاختراع الأمريكية رقم ٧٠٦٤٢٢٤؛ ومنشور الطلب الدولي أرقام WO 96/034096؛ و WO 96/033735).

٢٥ في أحد التجسيديات الخاصة بالاختراع، تكون protein الارتباط هو مضاد جسم أحادي النسخ ناتج عن حيوان غير آدمي، ثم يعدل (مثلاً، مكتسب السمة الآدمية مزال التحسين أو

هجين) باستخدام تقنيات DNA مخلق المعروفة في الفن. يتم وصف مجموعة من طرق تصنيع مضادات الأجسام الهجينة، انظر، مثلاً،

Morrison et al. (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81(21):6851-55; Takeda et al.

(1985) *Nature* 314(6010):452-54;

٥ براءات الاختراع الأمريكية أرقام ٤٨١٦٥٦٧؛ و٤٨١٦٣٩٧؛ طلبات المنشور الأوربي أرقام EP 0 171 496؛ وEP 0 173 494؛ وبراءة اختراع المملكة المتحدة رقم GB 2 177 096). كما يمكن إنتاج proteins الارتباط مكتسبة السمة الآدمية، مثلاً، باستخدام فأر طفري يظهر جينات خفيفة وسلسلة ثقيلة آدمية تمثيلية، وذلك مع افتقار القدرة على إظهار جينات خفيفة وسلسلة ثقيلة من globulin مناعي فأري داخلي المنشأ. يصف Winter (براءة الاختراع الأمريكية رقم ٥٢٢٥٥٣٩) ١٠ طريقة تطعيم CDR تمثيلية والتي قد تستخدم لتحضير proteins الارتباط المكتسبة السمة الآدمية. يمكن استبدال جميع CDRs من protein ارتباط آدمي محدد ليحل محله جزء على الأقل من CDR غير آدمي، أو تستبدل بعض من CDRs ليحل محلها CDRs غير آدمية. يجب استبدال عدد CDRs اللازمة لربط protein الارتباط المكتسب السمة الآدمية مع مولد مضاد محدد مسبقاً.

١٥ قد يتم توليد proteins الارتباط مكتسبة السمة الآدمية أو أجزاء منها عن طريق استبدال ترتيبات مجال السيطرة المتغير Fv الذي لا يشارك بصورة مباشرة في ارتباط مولد المضاد مع الترتيبات المكافئة من مجالات سيطرة متغيرة Fv آدمية. يتم توفير طرق تمثيلية لتوليد proteins ارتباط مكتسب السمة الآدمية أو أجزاء منه بواسطة، مثلاً،

Morrison (1985) *Science* 229:1202-07; Oi et al. (1986) *BioTechniques* 4:214;

٢٠ وبراءة الاختراع الأمريكية أرقام ٥٥٨٥٠٨٩؛ ٥٦٩٣٧٦١؛ ٥٦٩٣٧٦٢؛ ٥٨٥٩٢٠٥؛ و٦٤٠٧٢١٣. تشتمل هذه الطرق على عزل، استخدام، وإظهار ترتيبات nucleic acid التي تشفر كل أو جزء من مجالات السيطرة المتغيرة Fv من globulin المناعي من سلسلة خفيفة أو ثقيلة واحدة على الأقل. يمكن الحصول على nucleic acids المذكورة من ورم هجين ينتج مضاد جسم مقابل الهدف المحدد مسبقاً، كما هو موضح أعلاه، ومن مصادر أخرى أيضاً. ٢٥ يمكن عندئذ نسخ DNA المخلوق المشفر لجزيء مضاد الجسم مكتسب السمة الآدمية إلى ناقل الإظهار المناسب.

في تجسيدات محددة، يتحسن protein الارتباط المكتسب السمة الادمية عن طريق اقحام استبدالات تقليدية، استبدالات ترتيب متفق عليها، استبدالات خط جرثومي و/أو طفرات مرتدة. تصنع جزيئات globulin المناعي المعدلة بتقنيات متعددة معروفة في الفن، انظر، مثلا،

Teng et al. (1983) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80:7308-73; Kozbor et al. (1983)

Immunol. Today 4:7279; Olsson et al. (1982) *Meth. Enzymol.* 92:3-16); International ٥

Application Publication No. WO 92/006193; and European Patent No.

EP 0 239 400.

يمكن أيضا تعديل protein الارتباط أو جزء منه بحذف خاص من epitopes خلية T آدمية أو "إزالة التحصين deimmunization" بالطرق المعلنة في مثلا، منشور الطلب الدولي أرقام ١٠ WO 98/052976 و WO 00/034317. باختصار، يمكن تحليل مجالات السيطرة المتغيرة

السلسلة الثقيلة والخفيفة من protein الارتباط (مثل، protein الارتباط المشتق من مضاد الجسم) من أجل peptides التي ترتبط مع MHC فئة II؛ تمثل هذه epitopes peptides خلية T ممكنة (كما هو محدد في مثلا، منشور الطلب الدولي أرقام ١٥ WO 98/052976 و WO 00/034317). لكشف epitopes خلية T ممكنة، يمكن استخدام

أسلوب تكوين نموذج بالحاسوب يسمى "تنظيم peptide"، وإضافيا يمكن البحث في قاعدة بيانات peptides ربط MHC الفئة II آدمي من أجل حوافز موجودة في ترتيبات V_H

و V_L ، حسب الوصف في مثلا، منشور الطلب الدولي أرقام WO 98/052976 و WO 00/034317. ترتبط هذه الحوافز مع أي من الثمانية عشر نوع متباين

MHC DR الفئة II الكبرى، وبذلك تشكل epitopes خلية T ممكنة. يمكن إزالة ٢٠ epitopes خلية-T الممكنة المحددة باستبدال أعداد قليلة من متخلفات amino acid في مجالات السيطرة المتغيرة، أو باستبدال amino acid وحيد. نمودجيا، تجرى استبدالات حافظة.

غالبا، لكن ليس حصريا، يمكن استخدام amino acid شائع لمكان في ترتيبات مضاد جسم خط جرثومة آدمي. إن ترتيبات خط جرثومة آدمي، مثلا، معلنة في

Tomlinson, et al. (1992) *J. Mol. Biol.* 227:776-798; Cook, G. P. et al. (1995)

Immunol. Today Vol. 16 (5): 237-242; Chothia, D. et al. (1992) *J. Mol. Biol.* ٢٥

227:799-817; and Tomlinson et al. (1995) *EMBO J.* 14:4628-4638

V BASE دليلا شاملا لترتيبات منطقة متغيرة Ig آدمي (مؤلف بواسطة Tomlinson, I.A. et

هذه (al. MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK). يمكن استخدام هذه الترتيبات كمصدر ترتيب أدمي، مثلا، لمناطق الإطار و CDRs. يمكن أيضا استخدام مناطق إطار آدمية متفق عليها، مثلا، حسب الوصف في براءة اختراع الولايات المتحدة رقم ٦٣٠٠٠٦٤.

٥ في تجسيدات محددة، يشتمل protein الارتباط على منطقة Fc أو ثابت globulin مناعي معدل. على سبيل المثال، تقوم proteins الارتباط، المصنوعة وفقا للتعليمات الموضحة هنا، بالارتباط بصورة أقوى وبخصوصية أعلى مع الجزيئات المستجيبة مثل مستقبلات Fc و/أو المكمل، والتي تقوم بالتحكم في الوظائف المناعية المختلفة لأجل protein الارتباط مثل النشاط الخلوي المستجيب، الانحلال، نشاط بسبب مكمل، إزالة protein الارتباط ونصف عمر protein الارتباط. بصورة نموذجية، تشتمل مستقبلات Fc المرتبطة مع منطقة Fc من protein الارتباط (مثل، مضاد جسم IgG)، دون تحديد، على مستقبلات من فئات فرعية FcγRI، FcγRII و FcRn، بما في ذلك الأشكال المتباينة allelic وأشكال مقترنة بديلة من هذه المستقبلات. تتضح مستقبلات Fc في، مثلا،

Ravetch and Kinet (1991) *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92; Capel et al. (1994) *Immunomethods* 4:25-34; and de Haas et al. (1995) *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41. ١٥ للاطلاع على تقنيات إضافية لإنتاج مضاد جسم / protein ارتباط، انظر، مثلا،

Antibodies: A Laboratory Manual (1988) Harlow et al. eds., Cold Spring Harbor Laboratory.

لا يتقيد الاختراع الحالي بأي مصدر محدد، طريقة إنتاج، أو سمات خاصة أخرى لأجل protein الارتباط أو مضاد الجسم. ٢٠

تكون proteins الارتباط المشتمة على مضادات أجسام (globulins مناعية) عبارة عن tetrameric glycosylated proteins نموذجيا مكونة من سلسلتين خفيفتين (L) لكل منهما ٢٥ كيلودالتون تقريبا، وسلسلتين ثقيلتين (H) لكل منهما ٥٠ كيلودالتون تقريبا. هناك نوعان من السلاسل الخفيفة، يسميان lambda (λ) و kappa (κ)، في مضادات الأجسام. بالاعتماد على ترتيب amino acid لمجال سيطرة ثابت السلاسل الثقيلة، تقف globulins المناعية إلى ٥ فئات رئيسية: A، D، E، G و M، وقد يقسم العديد منها إضافيا إلى فئات فرعية (أنواع مماثلة)، مثلا، IgG1، IgG2، IgG3، IgG4، IgA1، و IgA2. تتكون كل سلسلة خفيفة من مجال ٢٥

سيطرة متغير (V) (V_L) طرفي-N ومجال سيطرة ثابت (C) (C_L). تتكون كل سلسلة ثقيلة من مجال سيطرة V طرفي-N (V_H)، ٣ أو ٤ مجالات سيطرة C (C_HS)، ومنطقة مفصلة. إن مجال سيطرة C_H الأكثر قرباً إلى V_H يسمى C_H1. يتكون مجالي سيطرة V_H و V_L من ٤ مناطق من ترتيبات محمية نسبياً تسمى مناطق الإطار (FR1، FR2، FR3، وFR4)، التي تشكل الدعامة لثلاثة مناطق من ترتيبات فائقة التغير، تسمى CDRs. تحتوي CDRs على معظم المتخلفات المسؤولة عن التفاعلات البينية الخاصة لمضاد الجسم مع مولد المضاد. ٥

يشار إلى CDRs بأنها CDR1، CDR2، وCDR3. يشار إلى مكونات CDR على السلسلة الثقيلة بأنها H1، H2، وH3 (يشار إليها هنا أيضاً CDR H1، CDR H2، وCDR H3 على التوالي)، بينما يشار إلى مكونات CDR على السلسلة الخفيفة بأنها L1، L2، وL3 (يشار إليها هنا أيضاً CDR L1، CDR L2، وCDR L3 على التوالي). ١٠

بصورة نموذجية، تعتبر CDR3 أكبر مصدر للتنوع الجزيئي داخل موقع ارتباط مولد المضاد. يمكن أن تكون CDR H3، مثلاً، قصيرة مثلاً كمتخلفي amino acid أو أكثر من ٢٦ amino acid. تعرف جيداً في الفن أبنية الوحدة الفرعية وهيئات ثلاثية الأبعاد من فئات مختلفة من globulins مناعية. للاطلاع عموماً على بناء مضاد الجسم، انظر (1988) Harlow et al. أعلاه. سوف يدرك الماهر في الفن أن كل بناء وحدة فرعية، ١٥

مثلاً، C_H، V_H، C_L، V_L، CDR، و/أو بناء FR، يشتمل على أجزاء نشطة، مثل، قسم من V_L، V_H، أو وحدة فرعية CDR تربط مولد المضاد، أي، الجزء الذي يربط مولد المضاد، أو قسم من وحدة فرعية C_H يرتبط مع و/أو ينشط مثلاً مستقبل و/أو مكمل Fc. تشير CDRs نموذجياً إلى Kabat CDRs (كما هو موصوف في (1991) Kabat et al. أعلاه). بطريقة قياسية أخرى لأجل تمييز موقع ارتباط مولد المضاد بالإشارة إلى الحلقات فائقة التغير كما هو ٢٠

موصوف، مثلاً، في (1992) Chothia et al. أعلاه و(1995) Tomlinson et al. أعلاه. كما يمكن استخدام تعريف "AbM" المستخدم بواسطة برنامج عرض مضاد جسم Oxford Molecular's AbM، انظر، بصفة عامة، مثلاً،

Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains in:

Antibody Engineering (2001) Duebel and Kontermann eds., Springer-Verlag,

Heidelberg.

يمكن بصورة متبادلة استخدام التجسيدات الموصوفة التي تخص Kabat CDRs وذلك باستخدام العلاقات الموصوفة المماثلة فيما يخص الحلقات فائقة التغير Chothia أو الحلقات المحددة AbM.

يتكون جزء Fab من مجالات سيطرة V_H -CH1 و V_L -CL المرتبطة تساهميا بواسطة رابطة disulfide بين المناطق الثابتة. يكون جزء Fv أصغر ويتكون من مجالات سيطرة V_H و V_L المرتبطة بصورة غير تساهمية. للتغلب على تفكك مجالات السيطرة المرتبطة بصورة غير تساهمية، يتم تكوين scFv. تحتوي scFv على polypeptide من يربط (١) طرف-C من V_H مع طرف-N من V_L أو (٢) طرف-C من V_L مع طرف-N من V_H . يمكن استخدام ١٥-mer (Gly₄Ser)₃ peptide، مثلا، كرابط، مع العلم بوجود روابط أخرى معروفة في الفن. يتنوع إلى حد كبير ترتيب جينات مضاد الجسم بعد التجمع والطفرة الجسدية، وتحفز هذه الجينات المتباينة لتشفر ١٠^{١١} من جزيئات مضاد الجسم المختلفة

((Immunoglobulin Genes (2nd ed. 1995) Jonio et al. eds., Academic Press, San Diego, CA).

في تجسيدات محددة من الاختراع، يكون protein الارتباط هو protein ارتباط وحيد مجال السيطرة. يشمل protein الارتباط وحيد مجال السيطرة على proteins ارتباط حيث تكون CDRs جزء من polypeptide وحيد مجال السيطرة. تشتمل الأمثلة، دون تحديد، على proteins ارتباط سلسلة ثقيلة، proteins ارتباط خالية طبيعيا من السلاسل الخفيفة، proteins ارتباط وحيدة مجال السيطرة مشتقة من مضادات الأجسام الرباعية السلسلة التقليدية، proteins ارتباط معدلة هندسيا، ودعامات protein وحيد مجال السيطرة بخلاف الدعامات المشتقة من مضادات أجسام. تشتمل proteins الارتباط وحيدة السلسلة على أي من الأنواع المعروفة في الفن، بالإضافة إلى proteins الارتباط وحيدة مجال السيطرة المحددة أو المعروفة مستقبلا.

قد يتم اشتقاق proteins الارتباط وحيدة مجال السيطرة من أي نوع يتضمن، دون تحديد، فئران، إنسان، جمل، لاما، أسماك، أسماك القرش، الماعز، الأرانب، الدجاج والبقر. في أحد جوانب الاختراع، قد يتم اشتقاق protein الارتباط وحيد مجال السيطرة من منطقة متغيرة من globulin المناعي الموجود في الأسماك، مثل، protein المشتق من نوع مماثل globulin مناعي معروف كمستقبل مولد مضاد جديد (NAR) موجود في مصل أسماك القرش. يتم وصف طرق إنتاج proteins الارتباط وحيدة مجال السيطرة المشتقة من منطقة متغيرة لأجل

WO 03/014161 NAR (IgNARs) في، مثلاً، منشور الطلب الدولي رقم WO 03/014161 و Streltsov (2005) *Protein Sci.* 14:2901-09. تشمل الارتباط وحيدة مجال السيطرة على proteins ارتباط وحيدة مجال السيطرة موجودة طبيعياً، والتي تعرف في الفن باسم مضادات أجسام سلسلة ثقيلة خالية من سلاسل خفيفة. يعرف هنا مجال السيطرة المتغير المشتق من مضاد جسم سلسلة ثقيلة خالي طبيعياً من السلاسل الخفيفة، بكونه VHH أو بدن مجهري، لتمييزه عن V_H التقليدي من globulin مناعي رباعي السلسلة. يشق جزيء VHH من مضادات أجسام زائدة في الأنواع الجميلية، مثل، جمل، لاما، الجمل وحيد السنام، الألباكا و guanaco، ويطلق عليه أحياناً اسم مجال سيطرة متغير جملي أو مكتسب الصفات الجميلية (انظر، مثلاً، (2001) *J. Biotechnol.* 74(4):277-302، Muyldermans، المندمجة هنا كمرجع). ١٠ قد تقوم أنواع أخرى، بالإضافة إلى الأنواع الموجودة ضمن عائلة *Camelidae*، بإنتاج proteins ارتباط سلسلة ثقيلة والتي تخلق طبيعياً من السلاسل الخفيفة. تكون جزيئات VHH أصغر ١٠ مرات من جزيئات IgG. وتكون عبارة عن polypeptides وحيدة وثابتة للغاية، مقاومة للحالات القصوى لدرجات الحرارة و PH. علاوة على ذلك، تقاوم هذه الجزيئات عمل proteases، وذلك بخلاف مضادات الأجسام التقليدية. بالإضافة إلى ذلك، يؤدي إظهار VHHs في المعمل إلى إنتاج VHHs وظيفية متضاعفة بصورة ملائمة عالية الإنتاجية. علاوة على ذلك، تقوم proteins الارتباط المولدة في عائلة camelids بتمييز epitopes بخلاف epitopes المميزة بواسطة مضادات أجسام مولدة في المعمل خلال مكتبات مضاد الجسم أو خلال تحصين كائنات ثديية غير الجمال (انظر، مثلاً، منشور الطلب الدولية أرقام WO 97/049805 و WO 94/004678، المندمجين هنا كمرجع). ٢٠ إن protein الارتباط "ثنائي الخصوصية" أو "ثنائي الوظيفة" هو protein ارتباط هجين صناعي له زوجين سلسلة خفيفة/ثقيلة مختلفين وموضعين ارتباط مختلفين. يمكن إنتاج proteins الارتباط ثنائية الخصوصية بواسطة مجموعة طرق تشمل دمج أورام هجينة أو توصيل أجزاء 'Fab'، انظر، مثلاً،

Songsivilai and Lachmann (1990) *Clin. Exp. Immunol.* 79:315-21; Kostelny et al.

(1992) *J. Immunol.* 148:1547-53.

في أحد التجسيديات، يشتمل protein الارتباط ثنائي الخصوصية على polypeptide مجال سيطرة ارتباط أول، مثل جزء 'Fab، المتصل عبر منطقة ثابتة من globulin مناعي مع polypeptide مجال سيطرة ارتباط ثاني.

- يشتمل protein ارتباط آخر وفقا للاختراع، مثلا، على protein اندماج globulin مناعي - ٥ مجال سيطرة ارتباط والذي يحتوي على polypeptide مجال سيطرة ارتباط ملتحم أو متصل بطريقة أخرى مع مفصلة globulin مناعي أو polypeptide مناعي منطقة تعمل مفصلة، والذي يلتحم بالتالي أو يتصل بطريقة أخرى مع منطقة تشمل واحد أو أكثر من المناطق الثابتة الأصلية أو المعدلة هندسيا من سلسلة ثقيلة globulin مناعي، بخلاف C_{H1} ، مثلا، مناطق C_{H2} و C_{H3} من IgG و IgA1 أو مناطق C_{H3} و C_{H4} من IgE (انظر، مثلا، منشور الطلب الأمريكي رقم 2005/0136049، والذي يندمج هنا كمرجع، للاطلاع على وصف أكثر اكتمالا). ١٠
- قد يشتمل protein اندماج globulin مناعي - لمجال سيطرة الارتباط على منطقة تشمل polypeptide منطقة ثابتة C_{H2} لسلسلة ثقيلة globulin مناعي معدل هندسيا أو أصلي (أو C_{H3} في حالة اشتقاق البناء كليا أو جزئيا من IgE) والذي يلتحم أو يتصل بطريقة أخرى مع polypeptide منطقة مفصلة و polypeptide منطقة ثابتة C_{H3} لسلسلة ثقيلة globulin مناعي أصلي أو معدل هندسيا (أو C_{H4} في حالة اشتقاق البناء كليا أو جزئيا من IgE) والذي يلتحم ١٥ أو يتصل بطريقة أخرى مع polypeptide منطقة ثابتة C_{H2} (أو C_{H3} في حالة اشتقاق البناء كليا أو جزئيا من IgE). بصورة نموذجية، تكون proteins اندماج globulin المناعي - لمجال سيطرة الارتباط لها القدرة على أداء نشاط مناعي واحد على الأقل منتقى من المجموعة المتكونة من التسمم الخلوي بسبب خلية تعتمد على مضاد جسم (ADCC)، تسكين المكمل، و/أو الارتباط مع الهدف، مثل، مولد المضاد المستهدف، مثل IL-21R الادمي. ٢٠
- تشتمل proteins الارتباط الخاصة بالاختراع الحالي على مماثلات peptide. تكون مماثلات peptide عبارة عن جزيئات تشمل peptide مماثلة لعوامل من بناء protein الثانوي (انظر، مثلا،

Johnson et al., *Peptide Turn Mimetics in Biotechnology and Pharmacy* (1993)

Pezzuto et al. eds., Chapman and Hall, New York,

المندمجة هنا بأكملها كمرجع). يرجع سبب استخدام مماثلات peptide إلى وجود الهيكل الأساسي peptide من proteins لتوجيه السلاسل الجانبية لأجل amino acid بطريقة تسهل

التفاع البيئي الجزيئي، مثل التفاعلات بين مضاد الجسم ومولد المضاد. يسمح مماثل peptide بحدوث التفاعلات البيئية الجزيئية المماثلة للجزيء الطبيعي. يمكن استخدام هذه المبادئ لتعديل جزيئات الجيل الثاني التي تتضمن عدة خواص طبيعية من peptides المستهدفة الموضحة هنا، لكن بخواص ممكنة محسنة ومعدلة.

- ٥ تشمل تجسيديات أخرى لأجل proteins الارتباط المفيدة في تطبيق الاختراع على proteins اندماج. تشمل هذه الجزيئات عموماً على كل أو جزء كبير من peptide المستهدف، مثل مضاد جسم IL-21R ومضاد IL-21R، والذي يتصل عند طرف N أو طرف C مع كل أو جزء من protein أو polypeptide الثاني. على سبيل المثال، قد تقوم proteins الاندماج باستخدام ترتيبات قائدة (أو إشارة) من أنواع أخرى للسماح بإظهار مخلق من protein في عائل مغاير. على سبيل المثال، يمكن أن تتفق ترتيبات amino acid، أو ترتيبات nucleic acids تشفر ترتيبات amino acid، من proteins الارتباط وأجزاء ارتباط مولد المضاد من الاختراع الحالي مشتملة على ترتيب قائد (أو إشارة) من تعريف الترتيب رقم ٨٧-١٠٩ و ٢٣٩-٢٤٨. يشتمل اتحاد مفيد آخر على إضافة مجال سيطرة نشط من مناعياً، مثل protein epitope الارتباط، وذلك لتسهيل تنقية protein الاندماج. يؤدي إقحام موضع انشطار عند أو قرب نقطة الاندماج إلى تسهيل إزالة polypeptide الدخيل بعد التنقية. تشمل الاندماجات المفيدة الأخرى على توصيل مجالات سيطرة وظيفية، مثل مواقع نشطة من enzymes، مجالات سيطرة glycosylation، إشارات الاستهداف الخلوية، أو مناطق غشاء انتقالي. تشمل أمثلة proteins أو peptides المندمجة في protein الاندماج، دون تحديد، على proteins إيقاف نمو الخلايا، proteins إبادة الخلايا، عوامل مساعدة للموت المخطط للخلايا، عوامل مضادة وعائية المنشأ، هرمونات، cytokines، عوامل نمو، عقاير peptides، مضادات أجسام، أجزاء Fab من مضادات أجسام، مولدات مضاد، proteins مستقبل، enzymes، lectins، MHC proteins، proteins الالتصاق الخلوي و proteins الارتباط. إن طرق توليد proteins الاندماج هي طرق معروفة جيداً للماهرين في الفن. يمكن إنتاج هذه proteins، مثلاً، عن طريق الاتصال الكيميائي باستخدام عوامل كاشفة للارتباط المستعرض ثنائية الوظيفة عن طريق تخليق de novo من protein اندماج كامل، أو عن طريق توصيل ترتيب DNA الذي يشفر peptide المستهدف مع ترتيب DNA الذي يشفر protein أو peptide ثاني، ثم يتم إظهار protein الاندماج السليم.
- ١٠
- ١٥
- ٢٠
- ٢٥

- في أحد التجسيدات، يندمج peptide المستهدف، مثل IL-21R، مع منطقة ثابتة لسلسلة ثقيلة globulin مناعي، مثل جزء Fc، والذي يشمل مجالين سيطرة لمنطقة ثابتة ومنطقة مفصلة، ولكنه يفتقد المنطقة المتغيرة (انظر، مثلاً، براءات الاختراع الأمريكية أرقام: ٦٠١٨٠٢٦ و ٥٧٥٠٣٧٥، المندمجة هنا كمرجع). قد تكون منطقة Fc هي منطقة Fc طبيعية، أو قد تكون معدلة لتحسين خواص معينة، مثل، الخواص العلاجية، زمن الدوران، التراكم المنخفض. تقوم نموذجياً peptides و proteins الملتحمة مع منطقة Fc بإظهار نصف عمر أكبر في الجسم من الجرعة المماثلة غير الملتحمة. علاوة على ذلك، يسمح الالتحام مع منطقة Fc بحدوث multimerization /dimerization لأجل polypeptide الالتحام.
- يشتمل أحد جوانب الاختراع الحالي على proteins ارتباط وأجزاء ارتباط مولد مضاد منه والذي يربط IL-21R. يوفر الكشف CDRs جديدة مشتقة من مكتبات جين globulin مناعي آدمي. يكون بناء protein المستخدم عموماً لحمل CDR هو سلسلة خفيفة أو ثقيلة لمضاد جسم أو قسم منه، حيث توضع CDR في منطقة مرتبطة مع CDR الموجودة طبيعياً. تتحدد بناءات ومواضع مجالات السيطرة المتغيرة كما هو موصوف في Kabat et al. (1991) (أعلاه).
- إن التجسيدات التوضيحية من proteins الارتباط (وأجزاء ارتباط مولد المضاد منه) الخاصة بالاختراع تتحدد في AbA-AbZ، H3-H6، L1-L6، L8-L21، و L23-L25. تتحدد ترتيبات amino acid و DNA الخاصة بالتجسيدات التوضيحية غير المحددة من proteins ارتباط مضاد IL-21R الخاصة بالاختراع في تعريفات الترتيب أرقام: ١٩٥-٥، ٢٢٩-٢١٣، و ٢٤٨-٢٣٩. تتحدد ترتيبات amino acid و DNA لتجسيدات توضيحية لأجل proteins ارتباط مضاد IL-21R الخاصة بالاختراع، بما في ذلك أجزاء scFv، مجالات سيطرة V_L و V_H ، و CDRs، بالإضافة إلى شفراتهم الحالية وتسميتهم السابقة، في الأشكال ١٧-٢٥ والجداول ٢ (أ) و ٢ (ب).

جدول ٢ (أ): علاقة شفرات مضاد الجسم الحالية والتسميات السابقة:

التسمية السابقة	الشفرة الحالية
VHP/VL2	AbA
VHP/VL3	AbB
VHP/VL11	AbC
VHP/VL13	AbD
VHP/VL14	AbE

VHP/VL17	AbF
VHP/VL18	AbG
VHP/VL19	AbH
VHP/VL24	AbI
VH3/VLP	AbJ
VH3/VL3	AbK
VH3/VL13	AbL
VH6/VL13	AbM
VH6/VL24	AbN
VHP/VL16; VHPTM/VL16	AbO
VHP/VL20; VHPTM/VL20	AbP
VH3/VL2; VH3DM/VL2	AbQ
VH3/VL18; VH3DM/VL18	AbR
VHP/VL6; VHPTM/VL6; VL6	AbS
VHP/VL9; VHPTM/VL9; VL9	AbT
VHP/VL25; VHPTM/VL25	AbU
VH3TM/VL2	AbV
VH3TM/VL18	AbW
VHPDM/VL9	AbX
VHPg4/VL9	AbY
VHPWT/VL9	AbZ

جدول ٢(ب): ترتيبات amino acid و nucleotide لمجالات سيطرة V_H و V_L ، scFv، و CDRs

لأجل proteins الارتباط التوضيحية الخاصة بالاختراع.

المنطقة	النوع	تعريف الترتيب H3	تعريف الترتيب H4	تعريف الترتيب H5	تعريف الترتيب H6	تعريف الترتيب L1
V_H	AA	رقم: ١٤	رقم: ١٦	رقم: ١٨	رقم: ٢٠	رقم: ٦
V_L	AA	رقم: ١٠	رقم: ١٠	رقم: ١٠	رقم: ١٠	رقم: ٢٢
scFv	AA	رقم: ١١٠	رقم: ١١٢	رقم: ١١٤	رقم: ١١٦	رقم: ١١٨
CDR H1	AA	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣
CDR H2	AA	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤
CDR H3	AA	رقم: ١٦٥	رقم: ١٦٦	رقم: ١٦٧	رقم: ١٦٨	رقم: ١٦٩
CDR L1	AA	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤
CDR L2	AA	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥
CDR L3	AA	رقم: ١٧٠	رقم: ١٧٠	رقم: ١٧٠	رقم: ١٧٠	رقم: ١٧١
V_H	DNA	رقم: ١٣	رقم: ١٥	رقم: ١٧	رقم: ١٩	رقم: ٥

رقم: ٢١	رقم: ٩	رقم: ٩	رقم: ٩	رقم: ٩	DNA	V _L
رقم: ١١٧	رقم: ١١٥	رقم: ١١٣	رقم: ١١١	رقم: ١٠٩	DNA	scFv

جدول ٢ (ب) (يتبع)

المنطقة	النوع	تعريف الترتيب L2	تعريف الترتيب L3	تعريف الترتيب L4	تعريف الترتيب L5	تعريف الترتيب L6
V _H	AA	رقم: ٦	رقم: ٦	رقم: ٦	رقم: ٦	رقم: ٦
V _L	AA	رقم: ٢٤	رقم: ٢٦	رقم: ٢٨	رقم: ٣٠	رقم: ٣٢
scFv	AA	رقم: ١٢٠	رقم: ١٢٢	رقم: ١٢٤	رقم: ١٢٦	رقم: ١٢٨
CDR H1	AA	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣
CDR H2	AA	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤
CDR H3	AA	رقم: ١٦٩	رقم: ١٦٩	رقم: ١٦٩	رقم: ١٦٩	رقم: ١٦٩
CDR L1	AA	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤
CDR L2	AA	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥
CDR L3	AA	رقم: ١٧٢	رقم: ١٧٣	رقم: ١٧٤	رقم: ١٧٥	رقم: ١٧٦
V _H	DNA	رقم: ٥	رقم: ٥	رقم: ٥	رقم: ٥	رقم: ٥
V _L	DNA	رقم: ٢٣	رقم: ٢٥	رقم: ٢٧	رقم: ٢٩	رقم: ٣١
scFv	DNA	رقم: ١١٩	رقم: ١٢١	رقم: ١٢٣	رقم: ١٢٥	رقم: ١٢٧

جدول ٢ (ب) (يتبع)

المنطقة	النوع	تعريف الترتيب L8	تعريف الترتيب L9	تعريف الترتيب L10	تعريف الترتيب L11	تعريف الترتيب L12
V _H	AA	رقم: ٦	رقم: ٦	رقم: ٦	رقم: ٦	رقم: ٦
V _L	AA	رقم: ٣٤	رقم: ٣٦	رقم: ٣٨	رقم: ٤٠	رقم: ٤٢
scFv	AA	رقم: ١٣٠	رقم: ١٣٢	رقم: ١٣٤	رقم: ١٣٦	رقم: ١٣٨
CDR H1	AA	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣
CDR H2	AA	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤
CDR H3	AA	رقم: ١٦٩	رقم: ١٦٩	رقم: ١٦٩	رقم: ١٦٩	رقم: ١٦٩

رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤	AA	CDR L1
رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥	AA	CDR L2
رقم: ١٨١	رقم: ١٨٠	رقم: ١٧٩	رقم: ١٧٨	رقم: ١٧٧	AA	CDR L3
رقم: ٥	رقم: ٥	رقم: ٥	رقم: ٥	رقم: ٥	DNA	V _H
رقم: ٤١	رقم: ٣٩	رقم: ٣٧	رقم: ٣٥	رقم: ٣٣	DNA	V _L
رقم: ١٣٧	رقم: ١٣٥	رقم: ١٣٣	رقم: ١٣١	رقم: ١٢٩	DNA	scFv

جدول ٢ (ب) (يتبع)

المنطقة	النوع	تعريف الترتيب L13	تعريف الترتيب L14	تعريف الترتيب L15	تعريف الترتيب L16	تعريف الترتيب L17
V _H	AA	رقم: ٦	رقم: ٦	رقم: ٦	رقم: ٦	رقم: ٦
V _L	AA	رقم: ٤٤	رقم: ٤٦	رقم: ٤٨	رقم: ٥٠	رقم: ٥٢
scFv	AA	رقم: ١٤٠	رقم: ١٤٢	رقم: ١٤٤	رقم: ١٤٦	رقم: ١٤٨
CDR H1	AA	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣
CDR H2	AA	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤
CDR H3	AA	رقم: ١٦٩	رقم: ١٦٩	رقم: ١٦٩	رقم: ١٦٩	رقم: ١٦٩
CDR L1	AA	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤
CDR L2	AA	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥
CDR L3	AA	رقم: ١٨٢	رقم: ١٨٣	رقم: ١٨٤	رقم: ١٨٥	رقم: ١٨٦
V _H	DNA	رقم: ٥	رقم: ٥	رقم: ٥	رقم: ٥	رقم: ٥
V _L	DNA	رقم: ٤٣	رقم: ٤٥	رقم: ٤٧	رقم: ٤٩	رقم: ٥١
scFv	DNA	رقم: ١٣٩	رقم: ١٤١	رقم: ١٤٣	رقم: ١٤٥	رقم: ١٤٧

جدول ٢ (ب) (يتبع)

المنطقة	النوع	تعريف الترتيب L18	تعريف الترتيب L19	تعريف الترتيب L20	تعريف الترتيب L21	تعريف الترتيب L23
V _H	AA	رقم: ٦	رقم: ٦	رقم: ٦	رقم: ٦	رقم: ٦
V _L	AA	رقم: ٥٤	رقم: ٥٦	رقم: ٥٨	رقم: ٦٠	رقم: ٦٢

رقم: ١٥٨	رقم: ١٥٦	رقم: ١٥٤	رقم: ١٥٢	رقم: ١٥٠	AA	scFv
رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣	AA	CDR H1
رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤	AA	CDR H2
رقم: ١٦٩	رقم: ١٦٩	رقم: ١٦٩	رقم: ١٦٩	رقم: ١٦٩	AA	CDR H3
رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤	AA	CDR L1
رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥	AA	CDR L2
رقم: ١٩١	رقم: ١٩٠	رقم: ١٨٩	رقم: ١٨٨	رقم: ١٨٧	AA	CDR L3
رقم: ٥	رقم: ٥	رقم: ٥	رقم: ٥	رقم: ٥	DNA	V _H
رقم: ٦١	رقم: ٥٩	رقم: ٥٧	رقم: ٥٥	رقم: ٥٣	DNA	V _L
رقم: ١٥٧	رقم: ١٥٥	رقم: ١٥٣	رقم: ١٥١	رقم: ١٤٩	DNA	scFv

جدول ٢ (ب) (يتبع)

المنطقة	النوع	تعريف الترتيب L24	تعريف الترتيب L25
V _H	AA	رقم: ٦	رقم: ٦
V _L	AA	رقم: ٦٤	رقم: ٦٦
scFv	AA	رقم: ١٦٠	رقم: ١٦٢
CDR H1	AA	رقم: ١٦٣	رقم: ١٦٣
CDR H2	AA	رقم: ١٦٤	رقم: ١٦٤
CDR H3	AA	رقم: ١٦٩	رقم: ١٦٩
CDR L1	AA	رقم: ١٩٤	رقم: ١٩٤
CDR L2	AA	رقم: ١٩٥	رقم: ١٩٥
CDR L3	AA	رقم: ١٩٢	رقم: ١٩٣
V _H	DNA	رقم: ٥	رقم: ٥
V _L	DNA	رقم: ٦٣	رقم: ٦٥
scFv	DNA	رقم: ١٥٩	رقم: ١٦١

- قد تشمل proteins ارتباط مضاد IL-21R الخاصة بالاختراع الحالي على مناطق ثابتة لمضاد جسم أو أجزاء منها. على سبيل المثال، قد يرتبط مجال سيطرة V_L عند نهايته الطرفية-C مع مجال سيطرة ثابت لسلسلة خفيفة مثل C_K أو C_L . بصورة مماثلة، يتصل مجال سيطرة V_H أو قسم منه مع كل أو جزء من سلسلة ثقيلة مثل IgA ، IgD ، IgE ، $IgGK$ ، IgM ، وأي فئة فرعية لنوع مماثل. تكون المناطق الثابتة معروفة في الفن (انظر، مثلا، Kabat et al. (1991) أعلاه). لذلك، تشمل proteins الارتباط الموجودة ضمن نطاق الاختراع على مجالات السيطرة V_L و V_H ، أو أجزاء منها، متحدة مع مناطق ثابتة معروفة في الفن.
- تشتمل تجسيدات محددة على مجال سيطرة V_H ، مجال سيطرة V_L أو اتحادات منها، من جزء Fv من AbA-AbZ، H3-H6، L1-L6، L8-L21، و/أو L23-L25. كما تشمل تجسيدات إضافية على واحد، اثنين، ثلاثة، أربعة، خمسة أو ستة CDRs من مجالات السيطرة V_L و V_H . كما يتضمن نطاق الاختراع proteins الارتباط التي لها ترتيب (ترتيبات) مطابقة أو مشابهة (أي تختلف بصورة غير جوهرية) لواحد أو أكثر من ترتيب (ترتيبات) CDR الموجودة ضمن الترتيبات الموضحة في تعريفات الترتيب أرقام: ٥-١٩٥، ٢١٣-٢٢٩، و ٢٣٩-٢٤٨.
- في تجسيدات محددة، تكون مجالات سيطرة V_H و/أو V_L خط جرثومة، أي، تعدل طفرًا FR لمجالات السيطرة المذكورة باستخدام تقنيات بيولوجية جزيئية تقليدية لملاءمة مجالات السيطرة الناتجة بواسطة خلايا خط جرثومة. في تجسيدات أخرى، تبقى ترتيبات FR مشتقة من ترتيبات خط الجرثومة المتفق عليها.
- في أحد التجسيدات، يستخدم التوليد الطفري لعمل protein ارتباط مماثل أكثر لواحد أو أكثر من ترتيب خط الجرثومة. يفضل لذلك عند إدخال الطفرات في FR من protein الارتباط (مثل، مضاد الجسم) خلال توليد طفري جسدي أو خلال PCR المائل للخطأ. تتحدد ترتيبات خط الجرثومة لمجالات سيطرة V_L و V_H بإجراء اصطافات ترتيب amino acid و nucleic acid مقابل قاعدة بيانات VBASE (مركز MRC لتعديل Protein هندسيا، UK). يعد VBASE دليلا شاملا لجميع ترتيبات المنطقة المتغيرة لخط جرثومة آدمي المجمع من ما يزيد عن ألف ترتيب منشور، بما في ذلك الترتيبات المذكورة في البيانات الحالية لمكتبات بيانات GENBANK® و EMBL. في بعض التجسيدات، تعدل FRs من scFvs طفرًا وفقا لأقرب توافق في قاعدة بيانات VBASE وتبقى أجزاء CDR سليمة.

في تجسيدات محددة، تتفاعل بصفة خاصة proteins الارتباط الخاصة بالاختراع مع epitope مماثل لنفس epitope المحدد في AbA-AbZ، H3-H6، L1-L6، L8-L21، أو L23-L25، بحيث تقوم تنافسياً بتنشيط ارتباط AbA-AbZ، H3-H6، L1-L6، L8-L21، أو L23-L25 مع IL-21R الأدمية. تتحدد proteins الارتباط في اختبارات الارتباط التنافسية. في أحد التجسيدات، يصل ثابت اتصال (K_A) proteins الارتباط من IL-21R الأدمي إلى 10^{-10} $M^{-1}s^{-1}$ على الأقل. تتحدد انجذاب الارتباط باستخدام تقنيات معروفة في الفن، مثل ELISA، تقنية جهاز الاحساس البيولوجي (مثل تحليل التفاعل البيني ثنائي الخصوصية) أو تقنيات أخرى تشمل التقنيات الموصوفة في هذا الطلب.

يعتقد أن proteins الارتباط للاختراع تقوم بربط proteins أخرى، مثل، proteins المخلفة التي تشمل كل أو جزء من IL-21R.

يدرك الماهر في الفن إمكانية استخدام proteins الارتباط لكشف، قياس و/أو تنشيط proteins التي تختلف إلى حد ما عن IL-21R. على سبيل المثال، تكون هذه proteins هي مائلات من IL-21R. تقوم proteins ارتباط مضاد IL-21R بربط proteins تشمل ترتيب متطابق بنسبة ٦٠٪، ٧٠٪، ٨٠٪، ٩٠٪، ٩٥٪، أو أكثر مع أي ترتيب من ٦٠، ٨٠، ١٠٠، ٤٠، أو ٢٠ amino acids متجاورة في الترتيب الموضح بتعريف الترتيب رقم ٢ أو ٤.

بالإضافة إلى تحليلات تجانس الترتيب، يتم إجراء عملية تخطيط epitope (انظر، مثلاً، Morris ed., Humana Press (1996) *Epitope Mapping Protocols*)، وتحليل بناء ثنائي وثلاثي لتحديد بناءات 3D الخاصة المتكونة بواسطة proteins الارتباط الموضحة حالياً ومعتقداتهم مع مولدات المضاد. تشمل هذه الطرق، دون تحديد، على التحليل البلوري بأشعة X (Engstrom (1974) *Biochem. Exp. Biol.* 11:7-13) والعرض بالحاسوب للتمثيلات الفعلية من proteins الارتباط الحالية:

(Fletterick et al. (1986) *Computer Graphics and Molecular Modeling, in Current Communications in Molecular Biology*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

يوفر الكشف طريقة للحصول على proteins ارتباط مضاد IL-21R. تشمل الطريقة على تخليق proteins ارتباط مع ترتيب (ترتيبات) V_H و/أو V_L المعدلة من الترتيبات الموضحة هنا. تشق proteins الارتباط المذكورة بواسطة الماهر في الفن باستخدام تقنيات معروفة في

الفن. على سبيل المثال، يمكن إدخال استبدالات، حذف أو إضافات amino acid في مناطق FR و/أو CDR. تصمم تغيرات FR عادة لتحسين الثبات والتوليد المناعي لأجل proteins الارتباط، بينما تصمم تغيرات CDR نموذجياً لزيادة انجذاب proteins الارتباط لمولد مضاده. تختبر التغيرات التي تزيد الانجذاب بتعديل واحد أو أكثر من ترتيبات CDR وقياس انجذاب proteins الارتباط لهدفه، انظر، مثلاً، ٥

Antibody Engineering (2nd ed. 1995) Borrebaeck ed., Oxford University Press.

تدخل proteins الارتباط التي تختلف ترتيبات CDR الخاصة بها عن الترتيبات المذكورة في أو ضمن ترتيبات تعريف أرقام: ٥-١٩٥، ٢١٣-٢٢٩، و ٢٣٩-٢٤٨ ضمن مجال الاختراع الحالي. بصورة نموذجية، تشتمل الاختلافات غير الجوهرية على استبدال amino acid مع amino acid له شحنة مماثلة، كراهية للماء، أو سمات فراغية كيميائية. قد يتم أيضاً إجراء استبدالات أكبر في مناطق FR، بعكس مناطق CDR، طالما أنها لا تؤثر عكسياً (مثلاً، بخفض الانجذاب بمقدار ما يزيد عن ٥٠٪ مقارنة مع proteins الارتباط غير (المستبدل) على خواص ارتباط protein الارتباط. تتم الاستبدالات لتحويل proteins الارتباط لخط جرثومة أو تسكين موضع ارتباط مولد مضاده.

١٥ تقوم التحسينات التحفظية بإنتاج جزيئات لها خواص كيميائية ووظيفية مماثلة لخواص الجزيء الذي يتم عمل التحسينات منه. بعكس ذلك، تتحقق التحسينات الأساسية في السمات الكيميائية و/أو الوظيفية للجزيئات عن طريق اختيار استبدالات في ترتيب amino acid والتي تختلف في تأثيرها على حماية (١) بناء الهيكل الجزيئي في منطقة الاستبدال، مثل، شكل صفيحي أو لولبي، (٢) شحن أو كراهية الماء للجزيء عند موقعه المستهدف، و/أو (٣) مقياس الجزيء. ٢٠

على سبيل المثال، يشتمل "استبدال amino acid التحفظي (conservative amino acid substitution)" على استبدال متخلف amino acid الأصلي مع متخلف معياري بحيث ينخفض أو ينعقد التأثير على قطبية أو شحن متخلف amino acid عند هذا الموضع، انظر، مثلاً،

MacLennan et al. (1998) *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 643:55-67; Sasaki et al. (1998)

Adv. Biophys. 35:1-24.

٢٥ يمكن أن يحدد الماهرون في الفن استبدالات amino acid المطلوبة (سواء الحافظة أو غير الحافظة) في الوقت الذي تكون فيه هذه الاستبدالات مطلوبة. على سبيل المثال، يمكن

استخدام استبدالات amino acid لتحديد متخلفات هامة لترتيب الجزيء، أو لزيادة أو خفض انجذاب الجزيئات الموصوفة هنا. إن استبدالات amino acid التمثيلية تتضمن، بدون تحديد، تلك المذكورة في جدول ٣.

جدول ٣: استبدالات amino acid تمثيلية

المزيد من الاستبدالات الحافظة	الاستبدالات التمثيلية	المخلفات الأصلية
Val	Ile ، Leu ، Val	Ala (A)
Lys	Asn ، Gln ، Lys	Arg (R)
Gln	Gln	Asn (N)
Glu	Glu	Asp (D)
Ser	Ala ، Ser	Cys (C)
Asn	Asn	Gln (Q)
Ala	Ala ، Pro	Gly (G)
Arg	Arg ، Lys ، Gln ، Asn	His (H)
Leu	،Phe ،Ala ،Met ،Val ،Leu Norleucine	Ile (I)
Ile	،Ala ،Met ،Val ،Ile ،Norleucine Phe	Leu (L)
Arg	،1,4-diamino-butyric acid ،Arg Asn ،Gln	Lys (K)
Leu	Ile ،Phe ،Leu	Met (M)
Leu	Tyr ،Ala ،Ile ،Val ،Leu	Phe (F)
Gly	Gly ،Ala	Pro (P)
Thr	Cys ،Ala ،Thr	Ser (S)
Ser	Ser	Thr (T)
Tyr	Phe ،Tyr	Trp (W)
Phe	Ser ،Thr ،Phe ،Trp	Tyr (Y)
Leu	،Ala ،Phe ،Leu ،Met ،Ile Norleucine	Val (V)

في تجسيديات معينة، تشتمل أيضا استبدالات amino acid الحافظة على متخلفات amino acid غير طبيعية الوجود حيث تدمج نموذجيا بتخليق peptide كيميائي عن التخليق في أنظمة حيوية.

في أحد التجسيديات، تشتمل طرق صنع مجال سيطرة V_H متباين على إضافة، حذف، أو استبدال amino acid واحد على الأقل في مجال السيطرة V_H المبينة، أو اتحاد مجال السيطرة V_H المبينة مع مجال سيطرة V_L واحد على الأقل، واختبار مجال السيطرة V_H المتباين لأجل ارتباط IL-21R أو تعديل نشاط IL-21R/IL-21.

تشتمل طريقة مماثلة لصنع مجال سيطرة V_L متباين على إضافة، حذف، أو استبدال amino acid واحد على الأقل في مجالات السيطرة V_L المبينة، أو اتحاد مجالات السيطرة V_L المبينة مع مجال سيطرة V_H واحد على الأقل، واختبار مجال السيطرة V_L المتباين لأجل ارتباط IL-21R أو تعديل نشاط IL-21R.

في تجسيديات بديلة، يمكن أن تتصل proteins ارتباط مضاد IL-21R مع protein (مثل albumin) بالترابط المتقاطع الكيميائي أو طرق مخلقة. قد تتصل أيضا proteins الارتباط المبينة مع تشكيلة من polymers غير proteinaceous (مثل، polyethylene glycol، polypropylene glycol، أو polyoxyalkylenes) بالطرق المذكورة في براءات الاختراع الأمريكية أرقام ٤٦٤٠٨٣٥؛ ٤٤٩٦٦٨٩؛ ٤٣٠١١٤٤؛ ٤٦٧٠٤١٧؛ ٤٧٩١١٩٢؛ ٤١٧٩٣٣٧. يمكن تعديل proteins الارتباط كيميائيا بالارتباط التساهمي مع polymer، مثلا، لزيادة عمرها النصف في الدورة الدموية. توضح براءات الاختراع الأمريكية أرقام ٤٧٦٦١٠٦؛ ٤١٧٩٣٣٧؛ ٤٤٩٥٢٨٥؛ و ٤٦٠٩٥٤٦ polymers النمذجية وطرق الاتصال.

يمكن تعديل proteins الارتباط المبينة لتغيير glycosylation الخاصة بها؛ هذا بمعنى أنه يمكن حذف جزء carbohydrate، واحد على الأقل أو إضافته إلى protein الارتباط. يمكن إنجاز الحذف أو الإضافة لمواقع glycosylation بتغيير ترتيب amino acid لحذف أو خلق مواقع glycosylation متفق عليها، وهي معروفة جيدا في الفن. تكمن وسيلة أخرى لإضافة أجزاء carbohydrate في اقتران glycosides كيميائيا أو إنزيميا إلى متخلفات amino acid من protein الارتباط، مثل مضاد الجسم (انظر، على سبيل المثال، منشور الطلب الدولي رقم

WO 87/05330 و CRC Crit. Rev. Biochem. 22:259-306 (1981) Aplin et al. يمكن إجراء إزالة أجزاء carbohydrate كيميائياً أو إنزيمياً، انظر، على سبيل المثال،

Hakimuddin et al. (1987) Arch. Biochem. Biophys. 259:52; Edge et al. (1981) Anal. Biochem. 118:131; and Thotakura et al. (1987) Meth. Enzymol. 138:350.

- ٥ يفضل تعديل بناءات carbohydrate لأن تغيرات amino acid في مجال سيطرة Fc قد تعزز التولد المناعي لتركيبية دوائية (انظر، على سبيل المثال، منشور الطلب الدولي رقم WO 2008/052030). بالنسبة إلى جزيئات globulin المناعي، لقد اتضح أن ارتباط carbohydrate المتصل-N مع Asn-297 لمجال السيطرة CH₂ هو أمر حرج بالنسبة إلى نشاط ADCC. كما يؤدي إزالته إنزيمياً أو من خلال تحول طفري لموقع متفق عليه متصل-N إلى وجود القليل من نشاط ADCC أو عدمه. في glycoproteins، قد تتصل carbohydrates مع ذرة amide nitrogen في السلسلة الجانبية التي تخص asparagine في حافز tripeptide Asn-X-Thr/Ser. إن هذا النوع من glycosylation متصلة-N، يبدأ في شبكة سيتوبلازم الخلية (ER) مع إضافة أحادية عديدة إلى dolichol phosphate لتشكيل معقد carbohydrate، متفرع ذي ١٤ - متخلف. ينقل معقد carbohydrate هذا إلى protein بواسطة معقد oligosaccharyltransferase (OST). قبل أن يترك glycoprotein تجويف ER، تزال ٣ جزيئات glucose من oligosaccharide ذي ١٤ متخلف. تتدخل الإنزيمات ER glucosidase I، II و ER mannosidase في معالجة ER. بعد هذا، تنقل polypeptides إلى معقد Golgi، حيث تعدل سلاسل السكر المتصلة-N عن طريق أساليب مختلفة كثيرة. في المقطع cis والمقطع الوسطي من معقد Golgi، قد يجري تشذيب المعقد الأصلي المتصل-N ذي ١٤ saccharide من خلال إزالة متخلفات mannose (Man) كما يمكن استطالته من خلال إضافة متخلفات N-acetylglucosamine (GlcNac) و/أو fucose (Fuc). يكون للأشكال المتعددة من carbohydrates المتصلة-N كصفة مشتركة لب pentasaccharide مكون من ٣ متخلفات mannose ومتخلفي N-acetylglucosamine. في النهاية، في trans Golgi، يمكن إضافة متخلفات GlcNac أخرى، يليها galactose (Gal) و sialic acid طرفي (Sial). تسمى معالجة Carbohydrate في معقد Golgi بعملية "glycosylation طرفية (terminal glycosylation)" لتمييزها عن عملية "glycosylation اللب (core glycosylation)" والتي تحدث في ER. قد تتخذ وحدات carbohydrate المعقد النهائية أشكال وبناءات عديدة،

وللبعض منها ٢، ٣ أو ٤ فروع (تسمى ثنائية، ثلاثية أو رباعية القرون). يتدخل عدد من الإنزيمات في معالجة Golgi، متضمنة IA Golgi mannosidases، IB و IC، GlcNAc-transferase I، Golgi mannosidase II، GlcNAc-transferase II، galactosyl transferase و sialyl transferase.

٥ تعرف في الفن طرق تغيير المنطقة الثابتة من protein ارتباط (مثلا المنطقة الثابتة من مضاد جسم). يمكن إنتاج proteins الارتباط التي لها وظيفة تم تغييرها (مثل، انجذاب تم تغييره لمركب ترابطي مستجيب مثلا FcR على خلية أو المكون C1 من التكملة) بإحلال متخلف amino acid واحد على الأقل من القسم الثابت مع متخلف مختلف (انظر، مثلا، طلب المنشور الأوروبي 0388-151 EP، وبراءتي الاختراع الأمريكيتين رقمي ٥٦٢٤٨٢١ و ٥٦٤٨٢٦٠). يمكن وصف أنواع مماثلة من التغييرات التي قد تقلل أو تزيل الوظائف المماثلة، وذلك عند تطبيقها على النوع الفأري أو أنواع أخرى من protein الارتباط.

على سبيل المثال، يمكن تغيير انجذاب منطقة Fc من protein ارتباط (على سبيل المثال، IgG، مثل IgG أدمي) تجاه FcR (على سبيل المثال، Fc gamma R1) أو C1q. قد يتم تغيير الانجذاب بإحلال متخلف معين واحد على الأقل مع متخلف واحد على الأقل له وظيفة ملائمة على سلسلته الجانبية، أو بإدخال مجموعة وظيفية مشحونة، مثل glutamate أو aspartate، أو ربما متخلف aromatic غير قطبي مثل phenylalanine، tyrosine، tryptophan أو alanine (انظر، على سبيل المثال، براءة الاختراع الأمريكية رقم ٥٦٢٤٨٢١).

على سبيل المثال، فإن إحلال المتخلفة ٢٩٧ (asparagine) مع alanine في المنطقة الثابتة IgG يثبط تنشيط الخلايا المستجيبة تنبيها ملحوظا، بينما يقلل قليلا طفيفا (أضعف بمقدار ٣ مرات) للانجذاب تجاه C1q (انظر، مثلا، براءة الاختراع الأمريكية رقم ٥٦٢٤٨٢١).

٢٠ إن ترقيم المتخلفات في السلسلة الثقيلة هو ذلك الترقيم الذي يخص دليل EU (انظر، Kabat et al. (1991) أعلاه). يقوم هذا التغيير بتدمير موقع glycosylation، ومن المعتقد أن وجود carbohydrate مطلوب لارتباط مستقبل Fc. يعتقد أن أي استبدال آخر عن هذا الموقع الذي يدمر موقع glycosylation يتسبب في خفض مشابه في النشاط المحلل. من المعروف أيضا أن استبدالات amino acid الأخرى، مثل تغيير أي واحد من متخلفات ٣١٨ (Glu)، ٣٢٠ (Lys) و ٣٢٢ (Lys)، إلى ALa يلغي ارتباط C1q مع المنطقة Fc لمضادات الأجسام IgG (انظر، على سبيل المثال، براءة الاختراع الأمريكية رقم ٥٦٢٤٨٢١).

يمكن إنتاج proteins ارتباط معدلة يكون لها تفاعل بيني قليل مع مستقبل Fc. على سبيل المثال، لقد اتضح أنه في IgG3 الأدمي، الذي يرتبط مع مستقبل Fc gamma R1، يعمل تغيير Leu 235 إلى Glu على تدمير التفاعل البيني مع المستقبل. يمكن أيضا استخدام طفرات على مواقع مجاورة أو قريبة في منطقة وصلة المفصلة من protein الارتباط (مثلا، إحلال المتخلفات ٢٣٤، ٢٣٥، و ٢٣٧ مع Ala) لتفعيل انجذاب protein الارتباط تجاه مستقبل Fc gamma R1. يعتمد ترقيم المتخلفات في السلسلة الثقيلة على الدليل EU (انظر Kabat et al. (1991) أعلاه). لذلك، في بعض تجسيديات الاختراع، تحتوي المنطقة Fc من proteins الارتباط الخاصة بالاختراع على طفرة منطقة ثابتة واحدة على الأقل، مثل تغيير Leu إلى Ala عند الموضع ٢٣٤ (L234A)، تغيير Leu إلى Ala عند الموضع ٢٣٥ (L235A)، و/أو تغيير GLy إلى Ala عند الموضع ٢٣٧ (G237A). في أحد التجسيديات، تحتوي المنطقة Fc من protein الارتباط على طفرتين للمنطقة الثابتة، L234A و G237A (أي "طفرة مزدوجة (double-mutant)" أو "DM"). في تجسيد آخر، تحتوي منطقة Fc من protein الارتباط على ٣ طفرات للمنطقة الثابتة L234A، L235A، و G237A (أي، "طفرة ثلاثية (triple-mutant)" أو "TM"). على سبيل المثال، تذكر الطفرة الثلاثية لمنطقة ثابتة IgG أدمية في تعريف الترتيب رقم: ١٩٦.

يصف كل من منشور الطلب الدولي رقم WO 94/029351 وبراءة الاختراع الأمريكية رقم ٥٦٢٤٨٢١ طرق إضافية لتغيير النشاط المحلل الذي يخص protein ارتباط، مثلا بتغيير amino acid واحد على الأقل في المنطقة الطرفية-N لمجال السيطرة CH2. يمكن أن تكون proteins الارتباط الخاصة بالاختراع ملحقة بجزء له علامة يمكن الكشف عنها أو علامة وظيفية. إن هذه العلامات تتضمن علامات إشعاعية (مثل ¹³¹I و ⁹⁹Tc)، علامات إنزيمية (مثل peroxidase فجل حار و alkaline phosphatase)، وأجزاء أخرى كيميائية (مثلا، biotin).

قد يصور أيضا الاختراع protein ارتباط معزول أو جزء ارتباط مولد مضاد منه يرتبط مع IL-21R، تحديدا، IL-21R أدمي. في تجسيديات محددة، قد يكون لدى protein ارتباط مضاد IL-21R سمة واحدة على الأقل مما يأتي: (١) أن يكون عبارة عن protein ارتباط له خصوصية أحادية النسخ أو فردية؛ (٢) أن يكون عبارة عن protein ارتباط أدمي؛ (٣) أن يكون عبارة عن protein ارتباط متولد معمليا؛ (٤) أن يكون عبارة عن protein ارتباط متولد

في الجسم الحي (مثلا نظام فآري طفري)؛ (٥) أن يثبط IL-21 مع IL-21R؛ (٦) أن يكون IgG1؛ (٧) أن يرتبط مع IL-21R آدمي مع ثبات ارتباط على الأقل حوالي 10° جزيئي جرامي⁻¹ ثانية⁻¹؛ (٨) أن يرتبط مع IL-21R فآري مع ثبات ارتباط على الأقل حوالي $10 \times$ جزيئي جرامي⁻¹ ثانية⁻¹؛ (٩) أن يرتبط مع IL-21R آدمي مع ثبات انفصال حوالي 10^{-1} (لتر/ثانية) أو أقل؛ (١٠) أن يرتبط مع IL-21R فآري مع ثبات انفصال حوالي 10^{-2} (لتر/ثانية) أو أقل؛ (١١) أن يثبط الانقسام الذي يسببه IL-21R آدمي لخلايا BaF3 التي تظهر IL-21R آدمي مع قيمة IC_{50} حوالي ١,٧٥ نانوجزيئي جرامي أو أقل؛ (١٢) أن يثبط الانقسام الذي يسببه IL-21R فآري لخلايا BaF3 التي تظهر IL-21R فآري مع قيمة IC_{50} حوالي ٠,٥ نانوجزيئي جرامي أو أقل؛ (١٣) أن يثبط الانقسام الذي يسببه IL-21R آدمي لخلايا TF1 التي تظهر IL-21R آدمي مع قيمة IC_{50} حوالي ١٤ نانوجزيئي جرامي أو أقل؛ (١٤) أن يثبط الانقسام الذي يسببه IL-21 لخلايا B الأولية الأدمية مع قيمة IC_{50} حوالي ١,٩ نانوجزيئي جرامي أو أقل؛ (١٥) أن يثبط الانقسام الذي يسببه IL-21 لخلايا $CD4^{+} T$ الأولية الأدمية مع قيمة IC_{50} حوالي ١,٥ نانوجزيئي جرامي أو أقل؛ و(١٦) أن يثبط الانقسام بسبب IL-21R من خلايا $CD4^{+} T$ الأولية الفأرية مع IC_{50} من حوالي ٥ نانوجزيئي جرامي أو أقل.

١٥ سوف يدرك الماهر في الفن أن التعديلات الموصوفة أعلاه هو أمر غير مُضني، كما سيتضح له الكثير من التعديلات الأخرى في ضوء تعاليم الشرح الحالي.

Nucleic Acids، الاستنساخ وأنظمة الإظهار

يوفر الشرح nucleic acids معزولة تشفر proteins الارتباط الموضحة. قد تشتمل nucleic acids على DNA أو RNA، وقد تكون اصطناعية (كلية أو جزئية) أو مخلقة (كلية أو جزئية). إن المرجع إلى ترتيب nucleotide كما هو مذكور هنا تتضمن جزئي DNA مع الترتيب المعين، كما تتضمن جزئي RNA مع الترتيب المعين الذي يستبدل فيه U مع T.

٢٠ يمكن أيضا تصور nucleic acids مشتملة على ترتيب تشفير لواحدة، اثنتين، أو ثلاث CDRs، مجال سيطرة V_H ، مجال سيطرة V_L ، أو اتحادات من ذلك، كما هو مبين هنا، أو ترتيب مماثل جوهريا له (مثل ترتيب مماثل له على الأقل بنسبة ٥٠٪، ٦٠٪، ٧٠٪، ٨٠٪، ٩٠٪، ٩٥٪، ٩٦٪، ٩٧٪، ٩٨٪، ٩٩٪ أو أعلى، أو ترتيب قادر على التهجن تحت شروط صارمة إلى الترتيبات).

٢٥

في أحد التجسيديات، يكون لدى nucleic acids المعزولة ترتيبات nucleotide تشفر مناطق متغيرة سلسلة ثقيلة وسلسلة خفيفة من protein ارتباط IL-21R يشمل على الأقل CDR واحدة مختارة من ترتيبات amino acid من تعريفات الترتيب أرقام: ١٦٣-١٩٥، أو ترتيب يشفر CDR مختلف في ١، ٢، ٣ أو ٤ amino acid عن الترتيبات الموصوفة هنا.

٥ يستطيع nucleic acid أن يشفر المنطقة المتغيرة السلسلة الخفيفة والسلسلة الثقيلة فقط، أو يمكنه أن يشفر منطقة ثابتة سلسلة خفيفة أو ثقيلة لأجل protein ارتباط، ويتصل تشغيليا مع المنطقة المتغيرة المقابلة. في أحد التجسيديات، تتصل المنطقة المتغيرة السلسلة الخفيفة مع منطقة ثابتة مختارة من منطقة ثابتة kappa أو lambda. قد تكون أيضا المنطقة الثابتة السلسلة الخفيفة عبارة عن نوع من kappa أو lambda أدمي. في تجسيد آخر، تتصل المنطقة المتغيرة السلسلة الثقيلة مع منطقة ثابتة سلسلة ثقيلة من نوع مماثل protein ارتباط مختار من IgG (مثل، IgG1، IgG2، IgG3، و IgG4)، IgM، IgA1، IgA2، IgD، و IgE. قد تكون المنطقة الثابتة السلسلة الثقيلة عبارة عن نوع مماثل IgG (مثل IgG1).

١٥ إن تركيبات nucleic acid الخاصة بالاختراع الحالي، غالبا في الترتيب السالب (من cDNA أو genomic DNA أو خلطات منها)، ماعدا مواقع التقييد المعدلة، إلخ، يمكن تحويلها طفريا طبقا للتقنيات القياسية لتوفير ترتيبات جين. لتفسير الترتيبات، قد تؤثر هذه الطفرات على ترتيبات amino acid حسب الرغبة. بصفة خاصة، يمكن تصور ترتيبات nucleotide المماثلة جوهريا إلى أو المشتقة من V، D، J أصليين، ثابت، تبادلات، وترتيبات أخرى مثل هذه الموصوفة هنا (حيث يشير المصطلح "مشتق (derived)" إلى أن الترتيب مماثل أو معدل من ترتيب آخر).

٢٠ في أحد التجسيديات، يختلف nucleic acid (مثلا، يختلف بالاستبدال، الإقحام أو الحذف) عن ذلك الموجود في الترتيبات المتوفرة (مثلا بعلى الأقل واحد من nucleotides ولكن أقل من ١٠، ٢٠، ٣٠ أو ٤٠ منهم؛ على الأقل واحد من nucleotides في nucleic acid المتعلق بالموضوع ولكن أقل من ١٪، ٥٪، ١٠٪ أو ٢٠٪ منهم). عند ضرورة إجراء هذا التحليل، يجب وضع الترتيبات في مواضعها النسبية الصحيحة للحصول على أقصى تماثل. تكمن أيضا الاختلافات في الترتيبات "الحلقية (Looped)" من المحذوفات، الإقحامات أو أخطاء التطابق. ٢٥ قد يكون الاختلاف عند nucleotide(s) التي تشفر متخلف (متخلفات) غير أساسي، أو قد يكون الاختلاف في استبدال (استبدالات) حافظة.

يوفر أيضا الشرح بنيات nucleic acid في شكل plasmids، نواقل، وحافظات نسخ أو إظهار، حيث تشتمل على nucleic acid واحد على الأقل كما هو موصوف هنا. يوفر الشرح إضافيا خلية عائل مشتملة على nucleic acid واحد على الأقل كما هو موصوف هنا.

- ٥ تتوفر أيضا طريقة صنع protein(s) مشفرة من nucleic acid(s) مشتملة على الترتيب (الترتيبات) الموصوفة هنا. تشتمل الطريقة على زراعة خلايا العائل تحت شروط ملائمة بحيث تستطيع أن تظهر protein من nucleic acid. بعد الإظهار والإنتاج، قد يعزل مجال السيطرة V_H أو V_L ، أو عضو ارتباط خاص، و/أو قد ينقى باستخدام أي تقنية مناسبة، وتستخدم بعد هذا حسب الملاءمة. يمكن أيضا أن تتضمن الطريقة خطوات التحام nucleic acid يشفر scFv مع nucleic acids تشفر قسم Fc من portion ارتباط، وإظهار nucleic acid الملتحم في خلية. يمكن أيضا أن تتضمن الطريقة خطوة إدخال خط جرثومة.
- ١٠ قد تعزل أجزاء ارتباط مولد مضاد، مجالات السيطرة V_H و/أو V_L ، وجزيئات nucleic acid التشفيرية والنواقل و/أو قد تنقى من بيئتها الطبيعية، في شكل متجانس أو نقي جوهريا، أو في حالة nucleic acids قد تكون خالية أو جوهريا خالية من nucleic acids أو جينات من مصدر بخلاف الترتيب الذي يشفر polypeptide الذي له الوظيفة المرغوبة.
- ١٥ تعرف في الفن أنظمة مجهزة لاستنساخ وإظهار polypeptides في تشكيلة من خلايا العائل. يصف مثلا، Fernandez et al. (1999) *Gene Expression Systems*, Academic Press، الخلايا المناسبة لإنتاج proteins الارتباط. باختصار، فإن خلايا العائل المناسبة تتضمن خلايا ثديية، خلايا حشرية، خلايا نباتية، خلايا خميرة، أو خلايا بدائية النواة، مثل *E. coli*. إن الخلايا الثديية المتاحة في الفن لإظهار polypeptide المغاير تتضمن خطوط خلية ليمفاوية (مثل، NSO)، خلايا HEK293، خلايا مبيض هامستر صيني (CHO)، خلايا COS، خلايا HeLa، خلايا كلية صغير الهامستر، خلايا أحادية الخلية، وخلايا من حيوان طفري، مثل خلايا ظاهرة ثديية. في تجسيدات أخرى، فإن nucleic acids التي تشفر proteins الارتباط الخاصة بالاختراع توضع تحت تحكم محث خاص - النسيج (مثل، محث خاص - ثديي) وتنتج proteins الارتباط في الحيوانات الطفرية. على سبيل المثال، يتم إفراز proteins الارتباط في حليب الحيوان الطفري، مثل بقرة، خنزير، خيل، خراف، ماعز، أو قارض طفرين.
- ٢٥

قد تختار نواقل مناسبة أو يتم تشييدها بأن تحتوي على ترتيبات تنظيمية ملائمة، متضمنة ترتيبات محث، ترتيبات مادة إنهاء، ترتيبات polyadenylation، ترتيبات معزز، جينات علامة، وترتيبات أخرى. قد تحتوي أيضا النواقل على plasmid أو هيكل فيروسي. لمعرفة التفاصيل انظر، على سبيل المثال:

Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd ed. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press.

يصف، مثلا:

Current Protocols in Molecular Biology, (2nd ed. 1992) Ausubel et al. eds., John Wiley & Sons

١٠ تقنيات عديدة مرسخة مستخدمة مع نواقل، متضمنة استخدام، تحضير، التوليد الطفري، تحديد الترتيب، والإصابة بعدوى DNA.

١٥ يوفر جانب إضافي للشرح طريقة إدخال nucleic acid في خلية عائل. بالنسبة إلى الخلايا سوية النواة، قد تتضمن تقنيات إصابة بالعدوى مناسبة كل من calcium phosphate، DEAE-Dextran، التثقيب الكهربائي، الإصابة بالعدوى بسبب جسيم دهني، والتحول باستخدام فيروس ارتجاعي أو فيروس (فيروسات) آخر، مثل فيروس جدري البقر أو فيروس عصوي. بالنسبة إلى الخلايا البكتيرية، قد تتضمن التقنيات المناسبة تحول calcium chloride، التثقيب الكهربائي، والإصابة بالعدوى باستخدام بلعم بكتيري. قد يلي إدخال DNA طريقة انتقاء (مثلا، مقاومة عقار) لانتقاء الخلايا المحتوية على nucleic acid.

استخدامات Proteins ارتباط مضادة IL-21R

٢٠ يمكن استخدام proteins الارتباط المضادة IL-21R التي تعمل كمضادات تجاه IL-21R لتنظيم استجابة مناعية يسببها IL-21R واحدة على الأقل، مثلا واحد أو أكثر من انقسام الخلية، إفراز أو إظهار cytokine، إفراز chemokine، والنشاط المحلل للخلية، وذلك لخلايا T، خلايا B، خلايا NK، بلاعم كبيرة أو خلايا زليلية. طبقا لهذا، يمكن استخدام proteins الارتباط الخاصة بالاختراع لتنشيط نشاط (مثل الانقسام، التباين، و/أو البقاء على قيد الحياة) خلية تكوين دم أو مناعية (مثل خلية نخاعية، ليمفاوية، أو نسل كريات حمراء، أو خلايا مصدر أولي من ذلك)، ولذلك يمكن استخدامها لمعالجة تشكيلة من اضطرابات مناعية واضطرابات الدم مفرطة الانقسام. إن أمثلة الاضطرابات المناعية التي يمكن معالجتها تتضمن،

بدون تحديد، لفظ ازدراع ، مرض رقعة مقابل عائل (GVHD)، أمراض حساسية (مثل، الحساسية الوراثية)، وأمراض المناعة الذاتية. إن أمراض المناعة الذاتية تتضمن داء السكر، اضطرابات المفاصل (متضمنة التهاب المفاصل الروماتويدي، التهاب المفاصل الروماتويدي في صغار السن، التهاب المفاصل العظمي، التهاب المفاصل بسبب الصدفية، والتهاب المفاصل الفقارية)، التهاب مفاصل الفقرات، تصلب المتعدد، التهاب النخاع الشوكي الدماغي، الوهن العضلي، الذئبة الحمراء العامة، الذئبة الحمراء الجلدية، التهاب الغدة الدرقية بسبب مناعة ذاتية، التهاب الجلد (متضمن التهاب الجلد الوراثي والتهاب الجلد بسبب الإكزيما)، الصدفية، عرض Sjögren، IBD (متضمن مرض Crohn والتهاب القولون النقرحي)، الربو (متضمن الربو المتأصل والربو بالحساسية)، تصلب الجلد والتهاب الأوعية الدموية.

١٠ علاج اتحاد

في أحد التجسيديات، تعطى تركيبة دوائية مشتملة على protein ارتباط مضاد IL-21R واحد على الأقل وعامل علاجي واحد على الأقل في علاج اتحاد. يعد العلاج مفيد لمعالجة الحالات المرضية أو الاضطرابات، مثل اضطرابات المناعة والاضطرابات الالتهابية. إن المصطلح "في اتحاد (in combination)" يعني في هذا السياق إعطاء تركيبة protein الارتباط والعامل العلاجي تزامنيا جوهريا، سواء في نفس الوقت أو تعاقبيا. في حالة الإعطاء التعاقبي وعند بداية إعطاء المركب الثاني، يظل أول مركب من المركبين قابلا للكشف عند تركيزات فعالة عند موقع المعالجة.

على سبيل المثال، يمكن أن يتضمن علاج الاتحاد protein ارتباط مضاد IL-21R واحد على الأقل مثل مضاد جسم مضاد IL-21R، مصاغ بالاشتراك مع، و/أو معطى إعطاء مشتركا مع، عامل علاجي إضافي واحد على الأقل. قد تتضمن العوامل الإضافية واحد على الأقل من مثبط cytokine، مثبط عامل نمو، مادة كابحة مناعية، عامل مضاد للالتهاب، مثبط أيض، مثبط إنزيم، عامل سام للخلايا، و/أو عامل موقف لنمو الخلية. يفضل أن تستعمل علاجات الاتحاد هذه جرعات قليلة من العوامل العلاجية المعطاة، وبذلك يتم تفادي السميّات الممكنة أو المضاعفات المحتملة المصاحبة للعديد من العلاجات الفردية. علاوة على هذا، تؤثر العوامل العلاجية الموضحة هنا على المسارات المختلفة عن مسار IL-21/IL-21R، وبذلك من المتوقع أن تعزز و/أو تتعاون مع تأثيرات proteins الارتباط المضادة IL-21R.

يتعلق جانب آخر من الاختراع الحالي بمجموعات لإجراء الإعطاء المتحد من proteins الارتباط المضادة IL-21R مع العوامل العلاجية الأخرى. في أحد التجسيديات، تشتمل المجموعة على protein ارتباط مضاد IL-21R واحد على الأقل مصاغ في مادة حاملة دوائية، وعامل علاجي واحد على الأقل يصاغ حسب الملاءمة في واحد أو أكثر من المستحضرات الدوائية المنفصلة. ٥

الاستخدامات حسب التشخيص

قد تستخدم أيضا proteins الارتباط الخاصة بالاختراع للكشف عن وجود IL-21R في العينات الحيوية. بتطابق وجود أو مستوى هذه proteins مع حالة طبية، يستطيع الماهر في الفن أن يشخص الحالة الطبية المصاحبة. على سبيل المثال، فإن خلايا T المستثارة تزيد إظهارها لأجل IL-21R، وقد يشير التركيز العالي بغير الاعتياد من خلايا T التي تظهر IL-21R في المفاصل إلى التهاب في المفاصل والتهاب مفاصل ممكن. إن الحالات الطبية التمثيلية التي قد توضحها proteins الارتباط لهذا الاختراع تتضمن، بدون تحديد، التصلب المتعدد، التهاب المفاصل الروماتويدي، ولفظ الازدراع. ١٠

تعرف جيدا في الفن طرق الكشف الذي أساسه protein الارتباط، مثل تلك المستخدمة عموما لأجل مضادات الأجسام، كما أنها تتضمن ELISA، اختبارات مناعية إشعاعية، بقع مناعية، بقع Western، قياس التدفق الخلوي، الوميض المناعي، الترسيب المناعي، وتقنيات أخرى ذات صلة. قد تتوفر proteins الارتباط في مجموعة تشخيصية تشتمل على واحد على الأقل من هذه الإجراءات للكشف عن IL-21R. قد تحتوي المجموعة على مكونات أخرى، رزمة، تعليمات، عوامل كاشفة و/أو مادة أخرى للمساعدة في الكشف عن protein واستخدام المجموعة. ٢٠

قد تعدل proteins الارتباط مع علامات قابلة للاكتشاف، متضمنة مجموعات مركب ترابطي (مثل، biotin)، عمليات ارتحال fluoro، عمليات ارتحال chromo، نظائر مشعة، عوامل كاشفة كثافة الإلكترون، أو الإنزيمات. يتم اكتشاف الإنزيمات من خلال نشاطها. على سبيل المثال، يتم اكتشاف peroxidase فجّل حار عن طريق قدرته على تحويل tetramethylbenzidine (TMB) إلى صبغ أزرق، كما يمكن تقدير كميتها بواسطة مقياس ضوئي للطيف. إن شركاء الارتباط المناسبين الآخرين يتضمنون biotin و avidin، IgG و protein A، وأزواج مركب ترابطي - مستقبل آخرين معروفين في الفن. ٢٥

يمكن أيضا أن تتصل proteins الارتباط تشغيليا (مثلا بالاقتران الكيميائي، الالتحام الجيني، الاتصال غير التساهمي، أو بطريقة أخرى) مع كيان جزيئي آخر واحد على الأقل، مثلا protein ارتباط آخر (مثل protein ارتباط ثنائي أو متعدد الخصوصية)، toxins، نظائر مشعة، عوامل سامة أو موقفة لنمو الخلايا، ضمن غيرهم. يتضح للماهر في الفن التغييرات الأساسية والإمكانات الأخرى، حيث تعتبر مكافئات تقع ضمن نطاق هذا الاختراع. ٥

التركيبات الدوائية وطرق الإعطاء

إن تجسيديات معينة من الاختراع تتضمن تركيبات مشتملة على proteins الارتباط الموضحة. قد تكون التركيبات مناسبة للاستخدام الدوائي والإعطاء للمرضى. تشتمل التركيبات على protein ارتباط خاص بالاختراع الحالي ومادة مسوغة دوائية. كما هو مستخدم هنا، فإن المصطلح "مادة مسوغة دوائية (pharmaceutical excipient)" يتضمن مذيبيات، أوساط تشيت، أغلفة، عوامل مضادة للبكتيريا وعوامل مضادة للفطريات، عوامل متساوية التوتر وعوامل تأخير الامتصاص، إلخ، حيث تكون مستساغة بالنسبة للإعطاء الدوائي. يعرف جيدا في الفن استخدام هذه العوامل للمواد النشطة دوائيا. قد تحتوي أيضا التركيبات على مركبات نشطة أخرى تقدم وظائف علاجية مكملة، إضافية أو معززة. قد تدخل أيضا التركيبات الدوائية في حاوية، عبوة، أو آلة توزيع، مع تعليمات للإعطاء بها. ١٥

تصاغ تركيبة دوائية للاختراع بحيث تكون مستساغة مع طريقة إعطائها المعنية. يعرف الماهرون في الفن طرق إجراء الإعطاء. قد تعطى التركيبات الدوائية موضعيا أو معويا، أو بطريقة تمكنها من الانتقال عبر الأغشية المخاطية. إن أمثلة إعطاء تركيبة دوائية تتضمن الهضم المعوي أو الاستنشاق. قد يكون الإعطاء عبارة عن إعطاء في الوريد، في البريتون، في العضل، في تجويف، تحت الجلد، جلديا، أو عبر الأدمة. ٢٠

إن المحاليل أو المعلقات المستخدمة للتطبيق في الأدمة أو تحت الجلد تتضمن نموذجيا مكون واحد على الأقل من المكونات الآتية: مادة تخفيف معقمة مثل الماء، محلول ملح، زيوت ثابتة، propylene glycol، glycerine، polyethylene glycol، أو مذيب اصطناعي آخر؛ عوامل مضادة للبكتيريا مثل benzyl alcohol أو methyl parabens؛ مضادات أكسدة مثل ascorbic acid أو sodium bisulfite؛ عوامل كلابية مثل ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)؛ ساكنات الأس الهيدروجيني مثل acetate، citrate، أو phosphate؛ وعوامل التوتر مثل sodium chloride أو dextrose. يمكن ضبط الأس الهيدروجيني مع الأحماض أو القواعد ٢٥

بطرق معروفة في الفن. قد تغلف هذه المستحضرات في أمبولات، محاقن تستخدم مرة واحدة أو قوارير جرعة متعددة.

إن المحاليل أو المعلقات المستخدمة للإعطاء في الوريد تتضمن مادة حاملة مثل محلول ملح فسيولوجي، ماء موقف لنمو البكتيريا، CREMOPHOR EL® (BASF Corp. Ludwigshafen, Germany)، أو polyol، في كل الحالات، يجب أن تكون التركيبة معقمة ومائعة لسهولة إعطائها في محقن. يمكن غالبا الحصول على الميوعة المناسبة باستخدام lecithin أو منشطات سطح. يجب أيضا أن تكون التركيبة ثابتة تحت شروط التصنيع والتخزين. يمكن تحقيق منع نمو الكائنات الحية المتعضية بواسطة العوامل المضادة للبكتيريا والعوامل المضادة للفطريات، مثل، parabens، chlorobutanol، thimerosal، ascorbic acid، phenol، إلخ. في العديد من الحالات، قد يدخل في التركيبة عوامل متساوية التواتر (سكر)، polyalcohols (مثل، mannitol و sorbitol)، أو sodium chloride. يمكن الحصول على امتصاص ممتد للتركيبة بإضافة عامل يؤخر الامتصاص مثل، aluminum monostearate أو gelatin.

إن التركيبات المعوية تتضمن مادة تخفيف خاملة أو مادة حاملة صالحة للبلع. للإعطاء المعوي، يمكن دمج proteins الارتباط مع مواد مسوغة ووضعها مثلاً في أقراص، قرصات، أو gelatin. يمكن أن يدخل في التركيبة عوامل ارتباط مستساغة دوائياً أو مواد مساعدة. قد تحتوي التركيبات على (١) مادة رابطة مثل cellulose متبلور دقيق، صمغ tragacanth أو gelatin؛ (٢) مادة مسوغة مثل نشا أو lactose؛ (٣) عامل انفصال مثل alginic acid، Primogel، أو نشا ذرة؛ (٤) مادة مزوجة مثل magnesium stearate؛ (٥) مادة مزقة مثل silicon dioxide غرواني؛ و/أو (٦) عامل تحلية أو تنكيه.

قد تعطى أيضا التركيبة عبر غشاء مخاطي أو عبر الأدمة. على سبيل المثال، فإن proteins الارتباط المشتملة على Fc portion (مثل، مضاد الجسم) قادرة على عبور الأغشية المخاطية الموجودة في الأمعاء، الفم، أو الرئتين (عبر مستقبلات Fc). يمكن تحقيق الإعطاء عبر غشاء مخاطي بأخذ أقراص استحلاب معينة الشكل، رشاش أنفي، بخاخات أو تحاميل. يمكن إنجاز الإعطاء عبر الأدمة بواسطة تركيبة محتوية على مراهم، مهدئات أو مسكنات مرهمية، هلامات، أو كريمات معروفة في الفن. للإعطاء عبر غشاء مخاطي أو عبر الأدمة، تستخدم مواد مخترقة تلائم الحاجز المراد اختراقه. للإعطاء بالاستنشاق، قد يتم توصيل

proteins الارتباط في رشاش رذاذ من حاوية كيفية الضغط أو آلة توزيع، محتوية على مادة دافعة (مثل سائل أو غاز)، أو مرزذ.

في تجسيدات معينة، تحضر proteins الارتباط للاختراع مع مواد حاملة لحماية proteins الارتباط من طردها سريعا من الجسم. تستخدم غالبا polymers قابلة للتحلل الحيوي (مثل، collagen، polyglycolic acid، polyanhydrides، ethylene vinyl acetate، polyorthoesters، و polylactic acid). يعرف الماهرون في الفن طرق تحضير هذه المستحضرات. يمكن استخدام مغلقات جسيمات دهنية كمادة حاملة مقبولة دوائيا أيضا. يمكن تحضير الجسيمات الدهنية طبقا للطرق المترسخة المعروفة في الفن (انظر، مثلا، براءة الاختراع الأمريكية رقم ٤٥٢٢٨١١).

١٠ تعطى proteins الارتباط أو تركيبات protein الارتباط للاختراع بكميات فعالة علاجيا كما هو موصوف. قد تختلف الكميات الفعالة علاجيا حسب سن المريض، حالته، نوعه، وشدة الحالة الطبية. يستطيع الطبيب المعالج تحديد الجرعات المناسبة على أساس الدلائل الإكلينيكية. قد تعطى proteins الارتباط أو التركيبات كجرعة مضغة لزيادة مستويات تدوير proteins الارتباط إلى أعلى المستويات لأطول فترة زمنية. قد يستخدم أيضا التشريب المستمر. ١٥ كما هو مستخدم هنا، يعني المصطلح "كائن (subject)" أن يتضمن الحيوانات الأدمية وغير الأدمية. قد تتضمن الكائنات مريض آدمي يعاني من اضطراب يتميز بالخلايا التي تظهر IL-21R، مثل خلية سرطان أو خلية مناعة. إن المصطلح "حيوانات غير آدمية (nonhuman animals)" يتضمن كل الفقاريات، مثل الحيوانات الرئيسة بخلاف الادميين، الخراف، الكلاب، البقر، الدجاج، البرمائيات، الزواحف، إلخ.

٢٠ يمكن اختيار أمثلة لنطاقات الجرعات التي يمكن إعطاؤها لكائن مما يلي: ١ ميكروجرام/كجم إلى ٢٠ مجم/كجم، ١ ميكروجرام/كجم إلى ١٠ مجم/كجم، ١ ميكروجرام/كجم إلى ١ مجم/كجم، ١٠ ميكروجرام/كجم إلى ١ مجم/كجم، ١٠ ميكروجرام/كجم إلى ١٠٠ ميكروجرام/كجم، ١٠٠ ميكروجرام/كجم إلى ١ مجم/كجم، ٢٥٠ ميكروجرام/كجم إلى ١ مجم/كجم، ٥٠٠ ميكروجرام/كجم إلى ٢ مجم/كجم، ٢٥٠ ميكروجرام/كجم إلى ١ مجم/كجم، ٥٠٠ ميكروجرام/كجم إلى ٢ مجم/كجم، ٥٠٠ ميكروجرام/كجم إلى ١ مجم/كجم، ١ مجم/كجم إلى ٢ مجم/كجم، ١ مجم/كجم إلى ١٠ مجم/كجم، ١٠ مجم/كجم إلى ٢٠ مجم/كجم، ١٥ مجم/كجم إلى ٢٠ مجم/كجم، ١٠ مجم/كجم إلى ٢٥ مجم/كجم، ١٥ مجم/كجم

إلى ٢٥ مجم/كجم، ٢٠ مجم/كجم إلى ٢٥ مجم/كجم، و ٢٠ مجم/كجم إلى ٣٠ مجم/كجم (أو أعلى). قد تعطى هذه الجرعات يوميا، أسبوعيا، كل أسبوعين، شهريا، أو مرات أقل من ذلك مثلا مرتين سنويا، تبعا للجرعة، طريقة الإعطاء، الاضطراب أو العرض (الأعراض) المراد معالجته، والسمات المميزة لكل كائن.

٥ في حالات معينة، يفضل صياغة التركيبات في شكل وحدة جرعة لسهولة إعطائها ولتماثل الجرعة. يشير شكل وحدة الجرعة كما هو مستخدم هنا إلى وحدات منفصلة فيزيائيا مناسبة للمريض. تحتوي كل وحدة جرعة على كمية مسبقة التحديد من protein الارتباط وتحسب للحصول على تأثير علاجي مصاحب للمادة الحاملة. تعتمد وحدة الجرعة على السمات المميزة التي تخص protein الارتباط والتأثير العلاجي المحدد المراد تحقيقه.

١٠ تستطيع الإجراءات الدوائية القياسية أن تحدد السمية والفعالية العلاجية للتركيبات في مزارع خلية أو حيوانات التجربة، مثلا يمكن تحديد LD_{50} (الجرعة التي تبيد ٥٠٪ من التجمع) و ED_{50} (الجرعة المؤثرة علاجيا في نسبة ٥٠٪ من التجمع). يدل المؤشر العلاجي على نسبة الجرعة بين التأثيرات السامة والتأثيرات العلاجية ويمكن التعبير عنها بنسبة LD_{50}/ED_{50} . قد تقل سمية proteins الارتباط التي تظهر المؤشرات العلاجية الهائلة و/أو قد تزداد فعاليتها العلاجية.

١٥ يمكن استخدام البيانات الناتجة من اختبارات مزرعة الخلية والدراسات الحيوانية لتشكيل نطاق للجرعات خاصة بالآدميين. قد تتراوح جرعة هذه المركبات ضمن نطاق تركيزات protein الارتباط في الدورة الدموية، حيث تنعدم السمية في ED_{50} أو تحتوي على القليل منها. قد تختلف الجرعة ضمن هذا النطاق تبعا لشكل تركيبة الجرعة المستعمل وطريقة الإعطاء. بالنسبة لأي protein ارتباط مستخدم في الاختراع الحالي، يمكن تقدير الجرعة الفعالة علاجيا ابتداءيا باستخدام اختبارات مزرعة خلية. قد تصاغ جرعة في نماذج حيوانية لتحقيق نطاق تركيز البلازما في الدورة الدموية متضمن IC_{50} (أي، تركيز protein الارتباط الذي يحقق نصف التثبيط الأقصى للأعراض). يمكن مراقبة تأثيرات أي جرعة خاصة بواسطة اختبار حيوي مناسب. إن أمثلة الاختبارات الحيوية المناسبة تتضمن اختبارات نسخ DNA، اختبارات معتمدة على النسخ، اختبارات إظهار جين، اختبارات ارتباط IL-21/IL-21R، واختبارات مناعية أخرى.

تتدمج هنا كمرجع المحتويات الكاملة لكل المراجع، طلبات براءات الاختراع، وبراءات الاختراع المذكورة طوال هذا الطلب.

الأمثلة

يتضح الاختراع إضافيا في الأمثلة غير المقيدة التالية. تذكر هذه الأمثلة للمساعدة في فهم الاختراع، لكن لا يقصد بها تقييد نطاقه بأي شكل أو لا يجب اعتبارها مقيدة له. لا تتضمن الأمثلة وصف تفصيلي للطرق التقليدية المعروفة جيدا للماهرين في الفن.

مثال 1: توليد Proteins الارتباط بواسطة عرض بلعم

يتم الحصول على 18A5 نسخة أصلية scFv، الموصوف في براءة الاختراع الأمريكية رقم ٧٤٩٥٠٨٥ (المندمجة هنا كمرجع)، من مكتبة scFv آدمي CS بطرق عرض بلعم قياسية، باستخدام خلايا BaF3 تظهر IL-21R آدمي كهدف في الدورات ١ و ٣ كما تظهر protein التحام biotinylated IL-21R-Fc كهدف في الدورة ٢.

مثال 2: تشييد مكتبة

تعتمد مكتبات عرض بلعم على scFv 18A5 الأصلي، باستخدام ناقل pCANTAB6 يلتحم فيه scFv عند النهاية ٣ الخاصة به مع الجين III السليم. تشتق ترتيبات CDR3 العديدة باستخدام تقنيات معروفة جيدا في الفن.

تختار عشوائيا كتلتين متراكبتين من ٦ codons متعاقبة في CDR3 من V_H و V_L ، منتجة بذلك إجمالي ٤ مكتبات: H3B1، H3B2، L3B1، و L3B2. ما يلي هو تحديد ترتيبات nucleotide و amino acid، على التوالي: 18A5 V_H CDR3:IL-21R [تعريفات الترتيب أرقام: ١٩٩ و ٢٠٠]؛ H3B1 (مقاس المكتبة ١،٤ × ١٠) [تعريفات الترتيب أرقام: ٢٠١ و ٢٠٢]؛ H3B2 (مقاس المكتبة ١ × ١٠) [تعريفات الترتيب أرقام: ٢٠٣ و ٢٠٤]؛ 18A5 IL-21R: V_L CDR3 [تعريفات الترتيب أرقام: ٢٠٥ و ٢٠٦]؛ L3B1 (مقاس المكتبة ٩ × ١٠) [تعريفات الترتيب أرقام: ٢٠٧ و ٢٠٨]؛ L3B2 (مقاس المكتبة ٦،٤ × ١٠) [تعريفات الترتيب أرقام: ٢٠٩ و ٢١٠].

مثال 3: انتقاء البلعم

تعزل كل مشتقات 18A5 من مكتبات scFv أعلاه بانتقاء البلعم القادر على الارتباط في طور محلول مع proteins التحام His-Flag لمجال سيطرة خارج الخلية IL-21R آدمي biotinylated ("biotin-hIL-21R-H/F") و proteins التحام His-Flag لمجال سيطرة خارج

الخلية IL-21R فأري biotinylated ("biotin-mIL-21R-H/F")؛ يعرف الماهر في الفن جيدا كل الإجراءات والتقنيات المتعلقة بالانتقاء. يعزل إجمالي ٢٧ scFv مضاد IL-21R بواسطة إجراءات انتقاء بلعم.

مثال 4: فحص المكتبة

٥ تختار proteins الارتباط الناتجة في هيئة scFv على أساس قدرتها على التنافس مع 18A5 الأصلي في هيئة IgG1 آدمي للارتباط مع biotin-hIL-21R-H/F و biotin-mIL-21R-H/F، لمنع الانقسام المعتمد على hIL-21 لخطوط خلية معدلة جينيا تظهر الانقسام المعتمد على mIL-21 و IL-21R آدمي لخطوط خلايا معدلة جينيا تظهر IL-21R فأري.

مثال 4.1: تحضير مادة خام حول البلازما ("مستحضرات محيطية") لاستخدامها في اختبارات

الفحص

١٠ بالاعتماد على شروط النمو المستخدم، يمكن إظهار scFv في المحلول في الفراغ البكتيري حول البلازما. لحث إطلاق scFv حول البلازما، تطعم أطباق بها ٩٦ عين عميقة محتوية على ٩٩٠ ميكرو لتر $\times 2$ من أوساط TY مع ٠,١ % glucose / ١٠٠ ميكروجرام/ مليلتر من ampicillin من مخزون glycerol مجمد (نسخة واحدة لكل عين) باستخدام جهاز انتقاء ١٥ QPix2 Colony (Genetix, New Milton, England) وتنمو عند ٣٧° مئوية (٩٩٩ دورة في الدقيقة) لمدة حوالي ٤ ساعات. يتم حث المزارع مع IPTG عند تركيز نهائي ٠,٠٢ مللي جزيئي جرامي وتنمو طوال الليل عند ٣٠° مئوية (٩٩٩ دورة في الدقيقة). يتم إطلاق محتويات ما حول البلازما البكتيرية (مستحضرات محيطية) بواسطة مخزون أوزموزي. باختصار، تطرد الأطباق مركزيا ويعاد تعليق الكريات في ١٥٠ ميكرو لتر من ساكن أس هيدروجيني حول البلازما TES (Tris ٥٠ مللي جزيئي جرامي / HCl (أس هيدروجيني ٨) / EDTA ١ مللي جزيئي جرامي (أس هيدروجيني ٨) / ٢٠ % Sucrose)، يلي ذلك إضافة ١٥٠ ميكرو لتر من TES: ماء بنسبة ٥:١، وتحضن على الثلج لمدة ٣٠ دقيقة. تطرد الأطباق مركزيا وتجمع المادة الطافية المحتوية على scFv.

مثال 4.2: اختبار تنافس Epitope لأجل فحص المكتبة

٢٥ تتحدد تلك scFv القادرة على التنافس مع مضاد الجسم 18A5 الأصلي للارتباط مع IL-21R آدمي أو فأري من بلعم منتقى بواسطة اختبار وميض ينحل مع مرور الزمن متجانس (HTRF®). يعدل تساهميا مضاد الجسم 18A5 الأصلي المنقى بواسطة cryptate، مشتق

europium، طبقا للتعليمات الموجودة في HTRF® Cryptate Labeling Kit (Cisbio, Bedford, MA). تحضر المستحضرات المحيطية من scFv كما هو موصوف أعلاه وتخفف إلى ٠,٢٥٪ في potassium fluoride/PBS ٠,٤ جزيئي جرامي / ٠,١٪ BSA (ساكن أس هيدروجيني HTRF®)؛ ثم ينقل ١٠ ميكرو لتر من الخليط إلى عيون أطباق سوداء بها ٣٨٤ عین ضحلة (Nunc, Rochester, NY). يضاف بعدئذ ٥ ميكرو لتر من مضاد الجسم 18A5 متحد مع cryptate إلى كل عين، يليها ٥ ميكرو لتر من خليط مادة متحدة streptavidin-XL665 بتخفيف ٨٠٠:١ (Cisbio)، وسواء biotin-hIL-21R-H/F ٤,٨ نانوجزيئي جرامي أو biotin-mIL-21R-H/F ٤٠ نانوجزيئي جرامي. يحضن الخليط لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة، وتؤخذ قياسات الوميض الذي ينحل بمرور الزمن (إثارة ٣٤٠ نانومتر، انبعاث ٦١٥ نانومتر و ٦٦٥ نانومتر). يتحدد التنافس مع مضاد الجسم 18A5 بالانخفاض في النسبة المصححة للخلفية التي تخص الانبعاث عند ٦٦٥ نانومتر إلى الانبعاث عند ٦١٥ نانومتر.

يفحص إجمالي ٨٢٨٠ من scFv المعزول على حدة في اختبار HTRF® باستخدام IL-21R-H/F آدمي، وتختار ٣٧٦ نسخة قادرة على التنافس مع مضاد الجسم 18A5 أصلي للارتباط مع biotin-hIL-21R-H/F من أجل التحليل اللاحق.

مثال 5: تحليل ترتيب DNA لأجل scFv المشتق من مكتبة- تكبير PCR لمناطق scFv من أجل تحليل تحديد الترتيب

تتحدد ترتيبات ٢٨٧ شكل متباين scFv المشتق من 18A5 مع ارتباط IL-21R محسن من جزيء scFv 18A5 الأصلي، وتتحدد مرات تكرار amino acids الموجودة عند كل موضع. من بين نسخ V_H ، يشتق اثنان فقط (١,٧٪) من مكتبة حولت آخر ستة amino acid من مثلاً، تعريف الترتيب رقم: ١٦٩ (عند الطرف C من V_H CDR3)، بينما يشتق الباقي من مكتبة حولت طرفياً أول ستة من amino acid من مثلاً، تعرف الترتيب رقم: ١٦٩. من بين نسخ V_L ، تشتق نسخة واحدة فقط (٠,٦٪) من مكتبة يكون فيها آخر ستة amino acid من مثلاً، تعريف الترتيب رقم: ١٧٠ (عند الطرف C من V_L CDR3) حولت طرفياً، بينما تشتق الأكثرية من التغييرات في أول ستة amino acid من مثلاً، تعريف الترتيب رقم: ١٧٠ (عند الطرف N من V_L CDR3).

يجرى تكبير PCR من scFvs باستخدام Polymerase DNA VENT® (New England Biolabs, Ipswich, MA) في ساكن أس هيدروجيني HN (Epicentre Biotechnologies, Madison, WI) طبقاً لتعليمات الصانع. يستخدم ٥ ميكرو لتر من مزرعة بكتيرية طور ثابت بتخفيف ١٠:١ كجزء تركيبي بحجم تفاعل نهائي ٢٠ ميكرو لتر. إن شروط التدوير المستخدمة هي البداية الساخنة لمدة دقيقتين عند ٩٤° مئوية، ٣٠ دورة من إزالة الصفات الطبيعية عند ٩٤° مئوية (دقيقة واحدة)، تقسية المادة الأولية عند ٥٥° مئوية (دقيقتان) والتمدد عند ٧٢° مئوية (دقيقة واحدة)، يليه تمدد نهائي عند ٧٢° مئوية (٥ دقائق). تتحدد منتجات PCR بواسطة الارتحال الكهربائي هلام agarose وتصفى بواسطة ExoI/SAP (alkaline phosphatase القريدس) قبل تحديد الترتيب مع المادة الأولية M13rev. تدرج في جدول ٤ أرقام تعريفات الترتيب لأجل CDR3 في ٢٧ scFv. تختار هذه scFv للتحليل اللاحق على أساس الاختبارات الموصوفة في المثال ٦.

جدول ٤: أرقام تعريفات الترتيب لأجل CDR3 في scFv مشتقة من 18A5 محسنة

CDR3 خفيفة	CDR3 ثقيلة	scFv
١٧٠	١٦٥	H3
١٧٠	١٦٦	H4
١٧٠	١٦٧	H5
١٧٠	١٦٨	H6
١٧١	١٦٩	L1
١٧٢	١٦٩	L2
١٧٣	١٦٩	L3
١٧٤	١٦٩	L4
١٧٥	١٦٩	L5
١٧٦	١٦٩	L6
١٧٧	١٦٩	L8
١٧٨	١٦٩	L9
١٧٩	١٦٩	L10
١٨٠	١٦٩	L11

١٨١	١٦٩	L12
١٨٢	١٦٩	L13
١٨٣	١٦٩	L14
١٨٤	١٦٩	L15
١٨٥	١٦٩	L16
١٨٦	١٦٩	L17
١٨٧	١٦٩	L18
١٨٨	١٦٩	L19
١٨٩	١٦٩	L20
١٩٠	١٦٩	L21
١٩١	١٦٩	L23
١٩٢	١٦٩	L24
١٩٣	١٦٩	L25

مثال 6: تمييز سمات scFv مشتق من مكتبة

مثال 6.1: تحضير scFv المنقى للتحليل الكمي

تتقى نسخ scFv المفردة على نطاق صغير بواسطة تنقية Ni-NTA على أعمدة
 PHYTIP® (PhyNexus, Inc., San Jose, CA). تنمو المستعمرات المفردة في ٢٠ مليلتر ×
 ٥ ٢ من وسط TY مع ١٪ glucose / ١٠٠ ميكروجرام/ مليلتر من ampicillin في أنابيب
 مخروطية سعة ٥٠ مليلتر إلى الطور النصف لوغاريتمي عند ٣٧° مئوية مع الرج عند ٢٥٠
 دورة في الدقيقة. يجرى حث إظهار scFv بواسطة IPTG عند تركيز نهائي ٠,٠٢ مللي جزيئي
 جرامي، وتنمو المزارع طوال الليل عند ٣٠° مئوية. تجمع الخلايا بالطرد المركزي ويعاد تعليقها
 في ١ مليلتر من ساكن أس هيدروجيني حول البلازما TES، يلي ذلك إضافة ١ مليلتر من
 ١٠ TES: ماء بنسبة ١:٥ ويجري التحضين على الثلج لمدة ٣٠ دقيقة. تطرد مركزيا نواتج التحليل
 عند ٣٢٠٠ دورة في الدقيقة لمدة ١٠ دقائق عند ٤° مئوية، وتنقل المواد الطافية إلى $MgCl_2$ ٢
 مللي جزيئي جرامي. يتم إمسك scFv على
 PHYTIPs® Ni-NTA (PhyNexus) بالمرور المتكرر للمادة الطافية فوق PHYTIPs® على
 إنسان آلي يتداول سائل IX MINITRAK™ (Perkin Elmer (Waltham, MA)، يليه الغسيل

في ساكن أس هيدروجيني للغسيل IMAC والتصفية مع imidazole ٢٠٠ مللي جزئي جرامي، Tris ٥٠ مللي جزئي جرامي، NaCl ٣٠٠ مللي جزئي جرامي (أس هيدروجيني ٨). يبدل ساكن الأس الهيدروجيني إلى PBS عن طريق ٣ دورات تخفيف ١٠:١ في PBS، وبعد ذلك يتم تركيزه على طبق مرشح قطع بوزن جزئي جرامي ١٠٠٠٠:

(Millipore MULTISCREEN® ULTRACEL™ 96-well ultrafiltration plate, Millipore, Billerica, MA).

تقدر كمية العينات باستخدام kit MicroBCA™ (Thermo Fisher Scientific Inc., Rockford, IL) باستخدام العينة القياسية من albumin مصل بقري الذي يخص الصانع.

مثال 6.2: اختبارات لأجل الانقسام المعتمد على IL-21 لخلايا تظهر IL-21R آدمي أو فاري

- ١٠ تجرى اختبارات التثبيط مع proteins ارتباط مشتقة من 18A5 (IgG و scFv) لقياس إخمادها للانقسام المعتمد على IL-21 لخطوط الخلايا المصابة بعدوى IL-21R آدمي أو فاري. تحول بواسطة فيروس ارتجاعي خلايا BaF3، خط خلية B أولية فارية، وخلايا TF1، وخط خلية كرية حمراء آدمي مع IL-21R و protein وميض أخضر (GFP). تنمو الخلايا روتينيا في RPMI 1640 مع ١٠٪ FBS، ٢ مللي جزئي جرامي L-glutamine، ١٠٠ وحدة/مليلتر penicillin، ١٠٠ ميكروجرام/مليلتر streptomycin، و ٠,٠٠٠,٣٦٪ β-mercaptoethanol.
- ١٥ تدعم مزارع خلية IL-21R-BaF3 آدمية مع ٥٠ نانوجرام/مليلتر من IL-21 آدمي؛ كما تدعم مزارع خلية IL-21R-BaF3 فارية مع ١٠ وحدات/مليلتر من IL-3؛ وتدعم مزارع خلية TF1 مع ٥٠ نانوجرام/مليلتر من GM-CSF. قبل الاختبار، تغسل الخلايا ٣ مرات في وسط الاختبار المفتقر إلى عوامل النمو التكميلية، يعاد تعليقها في وسط الاختبار، وتحضن عند ٣٧° مئوية/٥٪ CO₂ لمدة ٦ ساعات. لتحضير أطباق الاختبار، تضاف ٥٠٠٠ خلية إلى مركز ٦٠ عين من طبق مزرعة نسيج أبيض مسطح القاع به ٩٦ عين (Thermo Scientific, Waltham, MA) في حجم ٥٥ ميكرو لتر/عين. تحضر عينات الاختبار scFv أو IgG بتخفيف عينة المخزون في وسط الاختبار وتخفيف متسلسل إلى ٣ أضعاف. يضاف ٢٥ ميكرو لتر من عينات protein الارتباط إلى الخلايا وتحضن لمدة ٣٠ دقيقة عند ٣٧° مئوية/٥٪ CO₂. يضاف ٢٠ ميكرو لتر من وسط الاختبار المحتوي على ١٠٠-٤٠٠ بيكوجرام/مليلتر من IL-21 آدمي أو فاري إلى كل عين، وتحضن العيون لمدة ٤٨ ساعة إضافية. يقاس الانقسام بتوصيل درجة حرارة الأطباق لدرجة حرارة الغرفة، كما

يضاف ١٥ ميكرو لتر/ عين من CELLTITER-GLO®، تحضن لمدة ١٠ دقائق عند درجة حرارة الغرفة، ويقاس الوميض بواسطة قارئ طبق Perkin Elmer ENVISION™. بعد التنقية مع أطراف PhyNexus IMAC، تختبر ١٠٨ scFv لمعادلة انقسام كل خطوط الخلية الثلاثة المعتمدة على IL-21. تظهر كل منها معادلة خلايا IL-21R-BaF3 آدمية، مع قيم IC_{50} أقل من أو تساوي قيم scFv 18A5 الأصلي. إن المجموعة الفرعية تبين معادلة قوية لانقسام خلايا IL-21R-BaF3 فأري وخلايا IL-21R-TF1 آدمي. توضح الأشكال ١-٣ البيانات من ٢٧ نسخة الأكثر قوة، ويلخص جدول ٥ هذه البيانات.

توضح الأشكال ١-٣ معادلة الانقسام بواسطة scFv لخلايا IL-21R-BaF3 آدمي (الأشكال ١(أ)-(ج))؛ خلايا IL-21R-TF1 آدمي (الأشكال ٢(أ)-(ج))؛ وخلايا IL-21R-BaF3 فأري (الأشكال ٣(أ)-(ج)). تخلط الخلايا مع scFv المشار إليه وتحضن مع ١٠٠ بيكوجرام/ مليلتر (الشكلان ١-٢) أو ٤٠٠ بيكوجرام/ مليلتر (الشكل ٣) من IL-21 الأدمي.

مثال 6.3: اختبار تنافس Epitope كيميا

يحلل scFv المنقى كيميا لقدرته على التنافس مع مضاد الجسم 18A5 الأصلي للارتباط مع IL-21R الفأري في اختبار مادة ماصة مناعية متصلة مع إنزيم (ELISA). يغطي مضاد الجسم 18A5 الأصلي طوال الليل عند ٤° مئوية على أطباق Nunc MAXISORP® بها ٩٦ عين عند تركيز ٠,٧٥ ميكروجرام/ مليلتر في PBS. تغسل الأطباق ٣ مرات باستخدام PBS، ثم يجرى إخماده لمدة ٣ ساعات عند درجة حرارة الغرفة في PBS / ١٪ BSA / ٠,٠٥٪ Tween-20. يخلط scFv مع biotinylated mIL-21R-H/F ٣٦ نانوجزيئي جرامي ويحضن لمدة ١٠ دقائق عند درجة حرارة الغرفة. تغسل الأطباق التي جرى إخمادها ٣ مرات مع PBS، وينقل ٥٠ ميكرو لتر/ عين من خلطات scFv/IL-21R إلى الأطباق الملائمة وتحضن لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. تغسل الأطباق ٥ مرات مع PBS قبل إضافة تخفيف نسبته ١:٦٠٠٠ من مضاد جسم ثانوي peroxidase فجل حار - streptavidin متحد (Southern Biotech, Birmingham, AL) للكشف عن biotinylated mIL-21R-H/F المرتبط. تحضن بعدئذ الأطباق لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة وتغسل ٧ مرات مع PBS. تتطور المرجع باستخدام 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB)، يتوقف التفاعل مع

H_2SO_4 ، ويقرأ الامتصاص عند ٤٥٠ نانومتر على قارئ طبق (Perkin ENVISION™ Elmer). يختبر ١٠٨ scFv بواسطة أطراف PhyNexus IMAC في هذا الاختبار، وهو الأكثر تنافسا مع مضاد الجسم 18A5 الأصلي للارتباط مع biotinylated IL-21R-H/F فأري مع قيم IC_{50} أقل من قيم scFv 18A5 الأصلي. توضح الأشكال ٤ (أ)-(ج) بيانات تنافس Epitope لأجل ٢٧ نسخة حيث يكون لها أعلى قوى في اختبارات المعادلة المعتمدة على خلية ويلخص جدول ٥ هذه البيانات.

جدول ٥: معادلة IL-21R آدمي وفأري في اختبارات معتمدة على الخلية والتنافس مع مضاد

الجسم 18A5 لأجل ارتباط IL-21R فأري

IC ₅₀ (نانوجزيئي) جرامي) في اختبار ELISA تنافسي IL-21R Epitope فأري	IC ₅₀ (نانوجزيئي) جرامي) في اختبار معادلة IL-21R- BaF3 فأري	IC ₅₀ (نانوجزيئي) جرامي) في اختبار معادلة IL-21R- TF1 آدمي	IC ₅₀ (نانوجزيئي) جرامي) في اختبار معادلة IL-21R- BaF3 آدمي	
١٤	٢٥,٦٨	٩٨,١	٧,٧	H3
غير مكتشف	غير مكتشف	٩,٣	٣,٨	H4
١٧	٥٣,٦٦	١٧٨,٥	٧,٩	H5
١٣	غير مكتشف	١٥٠ (تقديريا)	١٣,٨	H6
٧	٢٨,٧٧	٥٥ (تقديريا)	٣,٧	L1
٥	٢,٤١	٣٧,٥	٣,١	L2
١٠٠	١٣,٧٨	٧ (تقديريا)	٢٧,٦	L3
٨	غير مكتشف	٦٠ (تقديريا)	٢,١	L4
٧	٣٨,٥٢	٢٠ (تقديريا)	٢,١	L5
٤	٠,٢٩	١٥٠ (تقديريا)	٥,٩	L6
٧	٧١٥,٢٧	٥١,٣	٤,١	L8
٧	٣,٦١	٢٧,٧	٢,٨	L9
٤٠	غير مكتشف	٧	١٥,١	L10
٦	١٠,٠٣	٣٨,٣	٤,٢	L11

٨	٨٧,٧٧	٥٤,٩	٢,٦	L12
٧	١,٢٥	٢٥٧,٤	١١	L13
٦	٦,٤٩	٣٣,٥	٣,٢	L14
١٤	٥٣,٤٩	٣٠,٣	٣,٣	L15
٦	٤,٧١	٦٧,٤	٣,٧	L16
١٢	٢,٦٦	٦٠,٣	١,٦	L17
٨	٨,٣٤	٥٤,٤	٣,٧	L18
١٥	١٣,٥٩	٣٥,٣	٤,٥	L19
٥	١٥,٣٩	٥٧,٥	٣,١	L20
٢٨	١٦٢,٢٧	١٠٠ (تقديريا)	٩,٤	L21
١٢	غير مكتشف	١٥,٣	١,٥	L23
٦	٣,٧٣	١٨,٧	٢,٤	L24
٩	١٥,٥٥	٣٣,١	٣,٧	L25

مثال 7: تحويل 18A5 IgG الأصلي إلى ترتيب خط جرثومة

يختار ١٥ scFv التي لها مناطق V_L معدلة، بجانب V_L 18A5 الأصلي المزود بخط جرثومة (انظر أدناه)، لتحويل IgG lambda الأدمي الكامل الطول L2، L3، L6، L9، L11، L13، L14، L16، L17، L18، L19، L20، L23، L24، و L25. تختار ٤ scFv التي لها مناطق V_H معدلة، H3، H4، H5، و H6 بجانب V_H 18A5 الأصلي المزود بخط جرثومة (انظر أدناه) لتحويل IgG1 الأدمي كامل الطول.

تعدل ترتيبات amino V_L و V_H لمضاد الجسم 18A5 الأصلي بحيث أن الترتيبات خارج مناطق CDR تطابق ترتيبات خط الجرثومة الأدمي الأقرب: (VBASE_AA:WAP00CEAZ_1) DP67/VH4B+ و JH1/JH4/JH5 في حالة V_H ، و (VBASE_AA:WAP00CEMI_1) DPL16/VL3.1 في حالة V_L . تجرى التعديلات باتحاد تخليق جين GENEART (Regensburg, Germany) والتغيرات الموجهة للموقع التي يدخلها PCR. إضافة إلى هذا، يكون codon الترتيبات في أمثل صورة لإظهاره في خلايا ثديية بواسطة GENEART باستخدام طرق متعلقة بخواصه. يتضح أدناه الموضع النسبي الصحيح لترتيبات 18A5 الأصلي وترتيبات 18A5 المصحح فيه خط الجرثومة:

مقارنة السلسلة الثقيلة 18A518A5 V_H الأصلي

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGACTTCGGAGACCCTGTCCCT
CACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGGGCTGGATCCGGCA
GCCCCAGGGAAGGGGTTGGAGTGGATTGGGAGTATCTCTCATACTGGGAACACCTACT ٥
ACAACCCGCCCCCTCAAGAGTCGCGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAACTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGAGG
TGGGGGAATTAGCAGGCCGGAGTACTGGGGCAAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGT

(تعريف الترتيب رقم: ٥).

18A5 V_H المزود بخط جرثومة

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCTTCCGAGACCCTGTCTCT
GACCTGTGCCGTGTCCGGCTACTCCATCTCCTCCGGCTACTACTGGGGCTGGATCAGACA
GCCTCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCTCCATCTCTCACACCGGCAACACCTACT ١٠
ACAACCCCCCTCTGAAGTCCAGAGTGACCATCTCCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGTCTCTGTGACCGCTGCCGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGC ١٥
GGCGGAATCTCCAGACCTGAGTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGTCTCT

(تعريف الترتيب رقم: ٧).

18A5 V_H المزود بخط جرثومة × 18A5 V_H الأصلي

١	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCTTCCGAGAC	٥٠
١		
١	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGACTTCGGAGAC	٥٠
٥١	CCTGTCTCTGACCTGTGCCGTGTCCGGCTACTCCATCTCCTCCGGCTACT	١٠٠
٥١		
٥١	CCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCATCAGCAGTGGTTACT	١٠٠
١٠١	ACTGGGGCTGGATCAGACAGCCTCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGC	١٥٠
١٠١		
١٠١	ACTGGGGCTGGATCCGGCAGCCCCAGGGAAGGGGTGGAGTGGATTGGG	١٥٠
١٥١	TCCATCTCTCACACCGGCAACACCTACTACAACCCCCCTCTGAAGTCCAG	٢٠٠
١٥١		
١٥١	AGTATCTCTCATACTGGGAACACCTACTACAACCCGCCCTCAAGAGTCG	٢٠٠
٢٠١	AGTGACCATCTCCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGT	٢٥٠
٢٠١		
٢٠١	CGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAACTGA	٢٥٠
٢٥١	CCTCTGTGACCGCTGCCGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGGC	٣٠٠
٢٥١		
٢٥١	GCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGAGGTGGG	٣٠٠
٣٠١	GGAATCTCCAGACCTGAGTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGTC	٣٥٠
٣٠١		
٣٠١	GGAATTAGCAGGCCGGAGTACTGGGGCAAAGGCACCCCTGGTCACCGTCTC	٣٥٠

٣٥١ CTCT ٣٥٤ (تعريف الترتيب رقم: ٧)

٣٥١ GAGT ٣٥٤ (تعريف الترتيب رقم: ٥)

مقارنة السلسلة الخفيفة 18A5

الأصلي 18A5 V_L

TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTCCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACAGTCACGCTC
 ACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAACCTATTATGCAAGCTGGTACCAGCAGAAGTCAGG
 ACAGGCCCTATACTTCTCCTCTATGGTAAACACAAACGGCCCTCAGGGATCCCAGACC
 GCTTCTCTGGCTCCACCTCAGGAGACACAGCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGG
 AAGACGAGGCTGACTATTACTGTAACCTCCCGGACTCCAGTGGCAACCCCCATGTTCTGT
 TCGGCGGAGGGACCCAGCTCACCGTTTAA

(تعريف الترتيب رقم: ٩) ١٠

0

18A5 V_L المزود بخط جرثومة × 18A5 V_L الأصلي

1.

ويوضع تحته خط)

الأصلي (تعريف الترتيب رقم: ٦)

QVQLQESGPGGLVKTSETLSLTCAVSGYSSSGYYWGWIQQPGKG

المزود بخط الجرثومة (تعريف الترتيب رقم: ٨)

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSSSGYYWGWIQQPGKG

٥ الأصلي

LEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGGISRP

المزود بخط جرثومة

LEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGGISRP

الأصلي EYWGKGTLTVSS

١٠ المزود بخط جرثومة EYWGQGTTLTVSS

ترتيب V_L المصحح فيه خط الجرثومة (التغيرات من الترتيب الأصلي تأخذ خط أسود ثخين ويوضع تحته خط)

الأصلي (تعريف الترتيب رقم: ١٠)

SSELTQDPPVSVALGQTVTLTCQGDSLRTYYASWYQQKSGQAPIL

١٥ المزود بخط الجرثومة (تعريف الترتيب رقم: ١٢)

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVL

الأصلي

LLYGKHKRPSGIPDRFSGSTSGDTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNPHVLFGGGTQ

المزود بخط جرثومة

VIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNPHVLFGGGTQ

٢٠

الأصلي LTVL

المزود بخط جرثومة LTVL

مثال 8: تحويل scFv مشتق من مكتبة إلى IgG

يتم تكبير مناطق CDR3 لمجالات السيطرة V_L و V_H من مشتقات scFv 18A5 المحسنة

٢٥ بواسطة PCR وتستنسخ فرعياً إلى إطارات V_L و V_H مصحح فيها خط الجرثومة من 18A5

الأصلي يلي هذا الطريقة التالية. يتولد جزء PCR مشتمل على قسم '٥' من جين V_H 18A5

المزود بخط الجرثومة عن طريق تكبير plasmid pSMED2_OP18A5G_huIgG1 مع مواد أولية

BssHII_II_V_H_F (5'-GCTTGGCGCGCACTCTCAGGTGCAGCTGCAGGAG-3')

[تعريف الترتيب رقم: ٢٣٠] و

GV_H_R_for_BssHII (5'-TCAGGGAGAACTGGTTCTTGG-3')

[تعريف الترتيب رقم: ٢٣١]. يتم تكبير جزء PCR المشتغل على قسم ٣ لجين V_H من VH3 نسخة scFv مع المواد الأولية التالية:

G_V_H_F_for_SalI (5'-TCCAAGAACCAGTTCTCCCTG-3')

[تعريف الترتيب رقم: ٢٣٢] و

scFv_SalI_V_H_R

(5'-GCGACGTCGACAGGACTCACCCTCGAGACGGTGACCAGGGTGCC-3')

[تعريف الترتيب رقم: ٢٣٣]. تتقى الأجزاء بواسطة هلام، ثم يخلط الاثنان ويتم تكبيرهما

بواسطة أجهزة المادة الأولية الخارجية BssHII_G_V_H_F و SalI_V_H_R لتوليد جزء جين V_H

كامل. يتم هضم ذلك مع BssHII و SalI وترتبط في ناقل محتوي على المناطق الثابتة من

IgG1 الأدمي مع منطقة مفصلة طرفية ثلاثية. يعاد تكبير المادة التي تم إقحامها مع

BssHII_II_V_H_F ومادة أولية جديدة

(Sal_V_H_R_RJ (5'-GCGACGTCGACAGGACTCACCCTCGAGACGG-3'))

[تعريف الترتيب رقم: ٢٣٤] لتغيير ترتيب تشفير المقطع V_H J ليتطابق مع ترتيب خط جرثومة

JH1، وترتبط في ناقل منطقة ثابتة IgG1 أدمي ثلاثية الطفرات.

تستسخن فرعياً جينات V_L من scFv المحسنة بطريقة مماثلة. يتولد جزء PCR مشتغل على

قسم ٥ لجين V_L 18A5 بواسطة تكبير plasmid pSMEN2_OP18A5G_hu Lambda مع

المواد الأولية

BssHII_II_V_L_F (5'-GCTTGGCGCGCACTCTCCTCTGAGCTGACCCAG-3')

[تعريف الترتيب رقم: ٢٣٥] و

scFv_V_L_R_for_BssHII (5'-GCCTGAGCCCCAGTGATGGTCA-3')

[تعريف الترتيب رقم: ٢٣٦]. يتم تكبير أجزاء PCR المشتغلة على أقسام ٣ لجينات V_L من

نسخ scFv محسنة مع المواد الأولية

GV_L_F_for_XbaI (5'-ACCGCCTCCCTGACCATCAC-3')

[تعريف الترتيب رقم: ٢٣٧] و

scFv_XbaI_V_L_R

(5'-GCGCCGTCTAGAGTTATTCTACTCACCTAAAACGGTGAGCTGGGTCCCTC-3')

٥ [تعريف الترتيب رقم: ٢٣٨]. تتقى الأجزاء بواسطة هلام، ثم تخطط الأجزاء المقابلة للأقسام '٥ و٣' من كل جين ويجرى تكبيرها مع جهاز المادة الأولية الخارجية BssHII_V_L_F و scFv_XbaI_V_L_R لتوليد أجزاء جين V_L كامل. يتم هضم ذلك مع BssHII و XbaI، ويرتبط في ناقل محتوي على المناطق الثابتة لجين lambda آدمي.

مثال 9: تمييز IgG المحسن في المعمل

١٠ مثال 9.1: إظهار مؤقت على نطاق صغير لأجل Proteins الارتباط

تختبر النسخ لوظيفتها في هيئة IgG كامل بعد الإظهار المؤقت في خلايا cos-7. تقترن كل سلسلة خفيفة في مجموعة من ١٦ ترتيب اختبار (V_L 18A5 أصلي مزود بخط جرثومية و L2، L3، L6، L9، L11، L13، L14، L16، L17، L18، L19، L20، L23، L24، و L25) مع كل سلسلة ثقيلة في مجموعة من ٥ ترتيبات اختبار (H3، H4، H5، و H6 بجانب V_H_P، مجال سيطرة V_H 18A5 الأصلي المزود بخط جرثومية). يتحد كل plasmid في الزوج (١،٤ ميكروجرام) مع عامل كاشف للإصابة بالعدوى [®]TRANSIT (Mirus, Madison, WI) طبقاً لتعليمات الصانع، وتضاف معقدات عامل كاشف [®]DNA:TRANSIT إلى طبقات أحادية لخلايا cos-7 تنمو في وسط Dulbecco's Modified Eagle (DMEM) / ١٠٪ مصلي جنين بقرى خامد نشاطه حرارياً / streptomycin/penicillin / glutamine ٢ مللي جزئي جرامي في أطباق مزرعة نسيج بها ٦ عيون. بعد ٢٤ ساعة، يبدل الوسط إلى وسط خال من مصلي (R1CD1)، ثم يجمع بعد ٤٨ ساعة لاحقة. تقدر كمية proteins الارتباط، المشتتة على مضادات أجسام كاملة الطول، بواسطة IgG ELISA مضاد آدمي.

مثال 9.2: نشاط IgG مضاد IL-21R في معادلة انقسام الخلية

٢٥ تختبر ٨٠ IgGs ظاهرة مؤقتاً في وسط مكيف خال من مصلي من أجل نشاطها في اختبارات الانقسام المعتمدة على IL-21 في ٣ خطوط خلية كما هو موصوف أعلاه: (١) خلايا IL-21R-BaF3 آدمي، (٢) خلايا IL-21R-BaF3 فأري، و (٣) خلايا IL-21R-TF1

آدمي. يوضح كل زوج من ٨٠ زوج جميعهم معادلة انقسام خلايا BaF3 التي تظهر IL-21R آدمي، وتوضح كل الأزواج باستثناء الأزواج المشتملة على VH4 معادلة خلايا TF1 التي تظهر IL-21R آدمي (بيانات غير موضحة). يوضح أيضا كل زوج من ٨٠ زوج معادلة انقسام خلايا BaF3 التي تظهر IL-21R فأري، مع أقوى تعادل يصاحب عموما السلاسل الخفيفة المقترنة مع السلسلة الثقيلة الأصلية وأضعف تعادل يصاحب عموما السلسلة الثقيلة VH4 (بيانات غير موضحة). يوضح الشكل ٥ بيانات التعادل لأجل ٢١ اتحاد من IgG أكثر قوة (AbA-AbU)، ويلخص جدول ٦ بيانات IC₅₀.

تجرى الاختبارات على خلايا IL-21R-BaF3 آدمي مع ١٠٠ بيكوجرام/ملييلتر من IL-21 آدمي (الأشكال ٥ (أ)-(ج))، خلايا IL-21R-TF1 آدمي مع ١٠٠ بيكوجرام/ملييلتر من IL-21 آدمي (الأشكال ٥ (د)-(و))، أو خلايا IL-21R-BaF3 فأري مع ٤٠٠ بيكوجرام/ملييلتر من IL-21 فأري (الأشكال ٥ (ز)-(ط)). يضاف IL-21 إلى الخلايا بعد مضادات الأجسام المشار إليها؛ ويقاس الانقسام مع CELLTITER-GLO® بعد ٤٨ ساعة. تبين (الأشكال ٢٦ (أ)-(ج)) دراسات إضافية توضح التنشيط المماثل في نفس خطوط الخلايا الثلاثة.

مثال 9.3: ارتباط IgG مضاد IL-21R مع IL-21R ظاهر مؤقتا من قارض وقرن سينومولوجس تختبر مجموعة فرعية من proteins الارتباط للارتباط مع IL-21R من قارض، قرن سينومولوجس، آدمي، أو مجموعة فرعية مشتركة IL-2R- γ آدمي ظاهر مؤقتا على أسطح خلايا CHO-PA-Dukx. تصاب الخلايا بالعدوى قبل ٤٨ ساعة من الاختبار. في يوم الاختبار، تغسل الخلايا برفق ٥ مرات في PBS يحتوي على CaCl_2 ٠,٩ ملي جزيئي جرامي و MgCl_2 ٠,٤٥ ملي جزيئي جرامي (PBS/ CaMg) على جهاز غسيل طبق ذاتي (Titertek, Huntsville, AL) ويتم إخمادها لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة في PBS/ CaMg / ٥% حليب جاف غير دهني. يخفف تسلسل الأوساط المكيفة من IgGs المضادة IL-21R الظاهرة مؤقتا في ساكن أس هيدروجيني للإخماد وتضاف إلى الخلايا في أطباق جرى إخمادها لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. تغسل الخلايا ٥ مرات مع PBS/ CaMg ثم تحضن مع peroxidase فجل حار IgG- مضاد آدمي متحد لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. تغسل بعد هذا الخلايا ١٠ مرات في PBS/ CaMg ويزال كل ساكن الأس الهيدروجيني للغسيل. تحضن الخلايا مع ١٠٠ ميكرو لتر من TMB حتى يصل تفاعل اللون إلى درجة

التشبع، ويتوقف مع إضافة ١٠٠ ميكرو لتر من H_2SO_4 ٠,١٨ جزيئي جرامي، وتقرأ عند A450 على قارئ طبق Perkin Elmer ENVISION™.

ترتبط كل ٢١ IgGs مع خلايا CHO التي تظهر مؤقتا IL-21R الادمي (الأشكال ٦(أ)- (ج))، من قارض (الأشكال ٦(د)-(و))، أو من قرد سينومولوجس (الأشكال ٦(ز)-(ط)).

٥ يوضح معظمها عدم وجود ارتباط فوق الخلفية مع protein مقارن (سلسلة مشتركة gamma (γ) آدمية) ظاهر مؤقتا على خلايا CHO، لكن ترتبط مجموعة فرعية من IgGs (AbD، AbE، AbF، AbH، AbL، وAbM) فوق الخلفية عند ١٣ نانوجزيئي جرامي أو أكثر (الأشكال ٦(ي)-(ل)). تتلخص البيانات في جدول ٦.

جدول ٦: ملخص معادلة نشاط IL-21R آدمي وفاري في اختبارات الانقسام الخلوي والارتباط مع IL-21R آدمي، من قارض، ومن قرد سينومولوجس ظاهر

على خلايا CHO							
ارتباط مشترك	ارتباط IL-21R من قرد سينومولوجس (١٣ Ab)	ارتباط IL-21R من قارض (١٣ Ab)	ارتباط IL-21R آدمي (١٣ Ab) في ELISA خلوي؛ (A450)	ارتباط IL-21R آدمي (١٣ Ab) في ELISA خلوي؛ (A450)	انقسام IL-21R- BaF3 IC ₅₀ فاري (نانوجزيي جراني)	انقسام IL-21R- TF1 IC ₅₀ آدمي (نانوجزيي جراني)	انقسام IL-21R- BaF3 IC ₅₀ آدمي (نانوجزيي جراني)
٠,١١١	١,٣٥٢	١,١٢٤	١,١٩٦	٠,٠٨	٣,٨	٠,٩٧	AbA
٠,١٠٧	١,٣٣٣	١,٠٩	١,١٤٧	٠,٤٢١	٣,٣٤	١,٤١	AbB
٠,١٣٧	١,٢٧٧	٠,٩٩٩	١,٢١٨	٠,٠٣	٣,٣٦	٠,٨٢	AbC
٠,١٩٧	١,٣٧٥	٠,٨٧٤	١,٢٤٧	٠,٠١	٢,٦٧	٠,٩١	AbD
٠,٢٢٣	١,٤٢٣	١,١١١	١,٢٥٧	٠,٠٤	٢,٢٨	٠,٥٦	AbE
٠,٤٣٣	١,٤٥٨	١,٠٠١	١,٣٤٧	٠,٣٠٤	٢,٤١	٠,٥٤	AbF
٠,١٠٨	١,٣٠٤	١,١١٢	١,٣٥	٠,٠٧	٣,٨٤	٠,٧٧	AbG
٠,١٥٢	١,٣٢٤	١,٠٩٧	١,٣٥	٠,٣٢٧	٣,٦٤	٠,٩٤	AbH
٠,١٠٧	١,٢٠٩	١,٠٨٨	١,٢٣٧	٠,٢٢٤	٣,٨	١	AbI

۰,۱۲۶	۱,۲۷۳	۱,۲۶۱	۱,۲۱۷	۰,۴	۴,۶	۰,۶۰	AbJ
۰,۱۰۸	۱,۳۳۸	۱,۱۷۰	۱,۳۶۴	۰,۰۷۹	۴	۰,۹۸	AbK
۰,۲۱۹	۱,۰۱۴	۱,۲۰۷	۱,۴۰۴	۰,۲۲۷	۴,۲۰	۰,۶۸	AbL
۰,۲۲۴	۱,۴۰	۰,۷۸	۱,۱۹۷	۰,۱۲۰	۴,۲۲	۱,۰۸	AbM
۰,۱۳۶	۱,۴۹۷	۰,۷۰۲	۱,۲۱۴	۰,۴۳۰	۱,۰۹	۰,۰	AbN
۰,۱۰۸	۱,۳۰۸	۱,۱۰۱	۱,۱۰۷	۰,۰۶۰	۲,۹۱	۰,۰۲	AbO
۰,۱۱۲	۱,۳۱۳	۱,۰۳	۱,۳۰۸	۰,۰۳	۳,۴۸	۰,۷۰	AbP
۰,۱۲۰	۱,۳۱	۱,۱۶۱	۱,۲۰۰	۰,۱۰۳	۴,۶۲	۰,۶۸	AbQ
۰,۱۰۹	۱,۳۰	۱,۱۰۸	۱,۳۳۴	۰,۳۰۲	۳,۹۴	۰,۸۷	AbR
۰,۱۱۸	۱,۲۲۴	۱,۱۶۱	۱,۰۱۷	۰,۰۴	۰	۱,۰۳	AbS
۰,۱۰۲	۱,۲۱۹	۰,۹۹۴	۱,۰۷۸	۰,۰۹۳	۳,۲۶	۰,۶۷	AbT
۰,۱۰۴	۱,۳۱۴	۰,۹۲۷	۱,۲۸۹	۰,۱۸۴	۳,۱۳	۰,۷۳	AbU

مثال 9.4: تحليل BIACORE™ لانتقائية ارتباط IgG مضاد IL-21R مع IL-21R أدمي

- تختبر خصوصية ارتباط مجموعة فرعية من proteins ارتباط مضادة IL-21R ظاهرة مؤقتا (مضادات الأجسام هنا) على جهاز رنين plasmon سطح 2000 BIACORE™. يتم تسكين مضادات الأجسام IgG المضادة للآدمي، مضادات الأجسام globulin المناعي المضادة للفأر، و IL-21R-H/F الفأري على شريحة carboxymethyl-dextran (CM5) بدرجة بحثية باستخدام اقتران amine قياسي. ينشط سطح شريحة الاستشعار مع EDC/NHS لمدة ٧ دقائق عند معدل تدفق ٢٠ ميكرو لتر/ دقيقة. تستخدم الخلية المتدفقة الأولى كسطح مرجعي لتصحيح معامل انكسار كتلة، تأثيرات المصفوفة، والارتباط غير النوعي. إن مضادات الأجسام للإمساك (Invitrogen Corporation, RU) لمضاد الجسم Fc المضاد للآدمي (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) على خلية متدفقة ٢ و ٧٥٠٠ RU لمضاد الجسم Fc المضاد للفأر على الخلية المتدفقة (٣) تخفف إلى ١٠ ميكرو جرام/ مليلتر في ساكن أس هيدروجيني sodium acetate (أس هيدروجيني ٥) وتحقق فوق السطح المنشط. يتم إخماد المجموعات المنشطة الباقية مع ethanolamine ١ جزيئي جرامي (أس هيدروجيني ٨). تكون الأوزان الجزيئية لأجل IgG المضاد للآدمي و IgG المضاد للفأري هي ١٥٠ كيلودالتون، كما يكون الوزن الجزيئي لأجل IL-21R monomer هو ٢٧ كيلودالتون.
- ١٥ إن الأوساط المكيفة المحتوية على مضادات الأجسام المضادة IL-21R ومضادات الأجسام المقارنة (IL-2Rβ مضاد آدمي من فأر و IL-4R مضاد آدمي من فأر (R&D Systems, Minneapolis, MN)؛ IL-13 مضاد الآدمي من آدمي (Wyeth, Cambridge, MA)) في ساكن أس هيدروجيني HBS/EP مدعم مع ٠,٢٪ مصل بقرى وتحقق على كل الخلايا المتدفقة الأربعة لشريحة BIACORE™، ويتم إمساك ٥٠٠- ٢٠٠ (RU) لمضاد الجسم على مضاد الجسم للإمساك المناسب للأنواع. بعد ٥ ثوان من فترة الغسيل، فإن محاليل ٥٠ نانوجزيئي جرامي من protein مقارن موجب (IL-21R-H/F فأري)، ٢ من proteins آدمية متعلقة مع IL-21R (IL-2Rβ آدمي و sIL-4R آدمي (R&D Systems))، أو protein له جزء ملحق His/FLAG غير متصل (IL-13-H/F آدمي)، تحقق فوق مضادات الأجسام التي تم إمساكها على الشريحة. تراقب أطوار الارتباط والانفصال لمدة ١٢٠ و ١٨٠ ثانية، على التوالي، ويليهما مرتين حقن من ٥ ميكرو لتر من glycine (أس هيدروجيني ١,٥) لتوليد سطح إمساك نشط تماما. تجرى كل تجارب الارتباط عند ٢٥° مئوية

في ساكن أس هيدروجيني HBS/EP. تطرح التأثيرات الفارغة وتأثيرات ساكن الأس الهيدروجيني لكل رسم جهاز الإحساس باستخدام المرجع المزدوج.

إن كل مضادات الأجسام المضادة IL-21R المختبرة (مضاد جسم 18A5 و AbA-AbU) تبين ارتباط ظاهر مع IL-21R فأري، ولا يوجد ارتباط مع proteins متصلة مع IL-21R مثل IL-2R β و IL-4R آدمي قابل للذوبان، أو مع protein له جزء ملحق His/FLAG غير متصل مثل IL-13-His/FLAG آدمي (الشكل ٧ (أ)-(ج)). تشير الأمثلة المقارنة إلى أن IL-2R β و IL-4R الآدمي القابل للذوبان يمكن إمساكهما عن طريق مضادات الأجسام الخاصة المضادة IL-2R β والمضادة IL-4R (الشكل ٧ (د)).

مثال 9.5: تنقية مضادات الأجسام الظاهرة مؤقتا

يتم مؤقتا إظهار ٧ مضادات أجسام (أنماط ثلاثية الطفرات IgG1 آدمي: AbS، AbT، AbO، AbP، AbU؛ وأنماط مزدوجة الطفرة: AbQ و AbR) في خلايا cos-7 وتتقى للتحليل اللاحق. إضافة لهذا، تحضر أيضا ٣ أنماط من AbT التي لها ذيول IgG آدمي والتي من المتوقع أن يكون لها مستويات مختلفة من ارتباط مستقبل Fc (نوع بري IgG1، IgG4 و طفرات مزدوجة IgG1). يتم اتباع بروتوكول TRANSIT® الموصوف أعلاه، ماعدا استخدام ٢٥ ميكروجرام من كل plasmid إلى الخلايا المصابة بالعدوى في كل من ٨ دوارق T-175. بعد أول جمع للوسط المكيف، يضاف R1CD1 طازج ثم يجمع بعد ٧٢ ساعة أخرى. تجمع الأوساط المكيفة وترشح على مرشح ٠,٢٢ ميكرومتر. تحمل مضادات الأجسام على راتنج A protein، ويصفى مع citric acid ٢٠ مللي جزئي جرامي / sodium chloride ١٥٠ مللي جزئي جرامي (أس هيدروجيني ٢,٥)، ثم يتعادل مع Tris (أس هيدروجيني ٨,٥)، ويصبح dialyzed في PBS.

مثال 9.6: تحليل BIACORE™ لارتباط لمضاد الجسم مع IL-21R آدمي وفأري

تختبر حركات ارتباط مضادات الأجسام المضادة IL-21R مع IL-21R-H/F آدمي وفأري على جهاز رنين plasmon سطح BIACORE™. يجري تسكين مضادات الأجسام المضادة IgG آدمي (Invitrogen Corporation) على شريحة carboxy-methyl-dextran (CM5) من درجة بحثية باستخدام اقتران amine قياسي. ينشط السطح مع EDC/NHS لمدة ٧ دقائق عند تدفق ٢٠ ميكرو لتر / دقيقة. تستخدم أول خلية متدفقة كسطح مرجعي للتصحيح وذلك من أجل مؤشر الانكسار الكتلي، تأثيرات المصفوفة، والارتباط غير النوعي. يخفف مضاد الجسم

المضاد Fc آدمي إلى ٢٠ ميكروجرام/ مليلتر في ساكن أس هيدروجيني sodium acetate ١٠ مللي جزيئي جرامي (أس هيدروجيني ٥)، ويتم إمساك ٢٩٥٠-٣٤٠٥ وحدة رنين (RU) على كل من الخلايا الأربع المتدفقة. يجرى إخماد المجموعات النشطة الباقية مع ethanolamine-HCl ١ جزيئي جرامي (أس هيدروجيني ٨,٥).

- ٥ تخفف مضادات الأجسام المضادة IL-21R إلى ٠,١-٠,٢ ميكروجرام/ مليلتر في ساكن أس هيدروجيني HBS/EP مدعم مع ٠,٢٪ albumin مصل بقري ومحمل على شريحة BIACORE™. بعد فترة قصيرة من الغسيل، تحقق محاليل من IL-21R-H/F آدمي صفر - ١٠٠ نانوجزيئي جرامي أو IL-21R-H/F فأري ١٠-٥٠٠ نانوجزيئي جرامي فوق الشريحة عند معدل تدفق ٥٠ ميكروتر/ دقيقة. يجرى طور الارتباط لمدة ٣ دقائق لأجل حركات IL-21R آدمي وفأري، ويراقب طور الانفصال لمدة ١٥ دقيقة لأجل hIL-21R ولمدة ٥ دقائق لأجل mIL-21R، يلي ذلك مرتين حقن من ١٠ ميكروتر وحقن مرة واحدة من ٣٠ ميكروتر من glycine (أس هيدروجيني ١,٥)، لإعادة توليد سطح إمساك نشط تماما. تجرى كل تجارب الارتباط عند ٢٥° مئوية في ساكن أس هيدروجيني HBS/EP، ويحفظ رف العينة عند ١٥° مئوية. تطرح التأثيرات الفارغة وتأثيرات ساكن الأس الهيدروجيني لكل رسم لجهاز الإحساس باستخدام المرجع المزدوج. تتضح رسوم جهاز الإحساس في شكل ٨ (أ)-(ب) (IL-21R-His/FLAG آدمي) وشكل ٨ (ج)-(د) (IL-21R-His/FLAG فأري). يبين جدول ٧ (أ) معايير حركات الارتباط، ويوضح الجدول ٧ (ب) بيانات الحركات الإضافية من تجربة نسخ. علاوة على هذا، يختبر AbS و AbT من أجل حركات الارتباط مع IL-21R-His/FLAG من قرد سينومولوجس بواسطة البروتوكول الموصوف أعلاه. تتماثل أنماط الارتباط مع IL-21R-H/F آدمي وقرد سينومولوجس لكل من AbS و AbT (الشكل ٩)). يبين الشكل ٩ ارتباط IL-21R-His/FLAG من قرد سينومولوجس مع AbS (٩(أ))؛ ومع AbT (٩(ج))؛ وارتباط IL-21R-His/FLAG آدمي مع AbS (٩(ب))؛ ومع AbT (٩(د)).

جدول (٧أ): معايير حركات مضاد الجسم المضاد IL-21R يربط IL-21R-His/FLAG أدمي وفأري

IL-21R فأري		IL-21R أدمي		مضاد الجسم
KD (جزئي جرلي)	kd (لتر / ثانية)	ka (لتر / Ms)	kd (لتر / ثانية)	
7.20E-08	1.53E-02	2.12E+05	1.08E-03	18A5
4.92E-08	5.49E-03	1.12E+05	1.14E-04	AbO
5.08E-08	5.08E-03	9.99E+04	1.19E-04	AbP
6.88E-08	2.07E-02	3.01E+05	9.34E-05	AbQ
6.45E-08	4.93E-03	7.65E+04	9.61E-05	AbR
1.67E-08	3.32E-03	1.99E+05	2.91E-04	AbS
1.57E-08	3.31E-03	2.11E+05	6.78E-05	AbT
4.42E-08	4.34E-03	9.81E+04	8.18E-05	AbU

جدول ٧(ب): معايير حركات مضاد الجسم المضاد IL-21R يربط IL-21R-His/FLAG

آدمي

IL-21R آدمي			
KD	kd	ka	مضاد الجسم
(جزيئي جرامي)	(لتر / ثانية)	(لتر / Ms)	
4.40E-09	1.34E-03	3.04E+05	18A5
4.36E-10	1.02E-04	2.33E+05	AbP
2.13E-10	9.34E-04	4.39E+05	AbQ
3.94E-10	9.76E-05	2.48E+05	AbR
1.51E-9	3.05E-04	2.02E+05	AbS
2.72E-10	7.42E-05	2.73E+05	AbT
3.29E-10	7.83E-05	2.38E+05	AbU

مثال 9.7: اختبار تنافس Epitope BIACORE™

٥ يجرى مباشرة تسكين مضادات الأجسام AbS و AbT ومضاد الجسم الأصلي 18A5 على شريحة CM5 BIACORE™. يسمح بتدفق IL-21R-H/F فأري (١٠٠ نانوجزيئي جرامي) فوق الشريحة لمدة ٣٠٠ ثانية، ويليه الغسيل (١٠٠ ثانية)، ثم يسمح بتدفق ٥ ميكروجرام/مليلتر من محلول سواء من AbS، AbT، D5، أو مضاد جسم مضاد mIL-21R غير معادل (7C2) وذلك فوق السطح. لا يلاحظ أي ارتباط إضافي مع AbS، AbT، D5، مما يشير إلى أن موقع ارتباطهم على mIL-21R-H/F أخمد الارتباط المتزامن مع مضاد جسم AbS، AbT أو 18A5 (الشكل ١٠(أ)). على النقيض من هذا، يكون مضاد الجسم المضاد IL-21R المقارن غير المعادل 7C2 قادرا على الارتباط مع mIL-21R-H/F تم إمساكه مع مضاد جسم AbS، AbT، أو 18A5، وهو الذي يشير إلى أن مضاد الجسم هذا مرتبط عند epitope مختلف عن طريق مضادات الأجسام للإمساك.

١٥ بصورة مشابهة، لا يرتبط AbS و AbT مع IL-21R-H/F آدمي قام بإمساكه AbS أو AbT ساكن على شريحة CM5 BIACORE™، بينما يكون مضاد الجسم المضاد IL-21R الآدمي المقارن (9D2) قادرا على ربط IL-21R-H/F الآدمي الذي قام بإمساكه AbS أو AbT (الشكل ١٠(ب)). تقترح هذه الملاحظة أن موقع الارتباط لأجل AbS أخمده الارتباط المتزامن بواسطة AbT، والعكس بالعكس.

مثال 9.8: اختبارات الانقسام المعتمد على خلية

تختبر IgGs المنقاة لنشاطها في اختبارات الانقسام المعتمد على IL-21 في ٣ خطوط خلوية كما وصف أعلاه: خلايا IL-21R-BaF3 آدمي، خلايا IL-21R-BaF3 فأري، وخلايا IL-21R-TF-1 آدمي. كل منها يبين تثبيط قوي لكل من الانقسام المعتمد على IL-21R الآدمي والفأري مع قوى أكبر من قوة IgG 18A5 الأصلي (الشكل ١١، الجدول ٨). تجرى الاختبارات على خلايا IL-21R-BaF3 آدمي مع ١٠٠ بيكوجرام/مليلتر من IL-21 آدمي (الشكل ١١(أ))، خلايا IL-21R-BaF3 فأري مع ٢٠٠ بيكوجرام/مليلتر من IL-21 فأري (الشكل ١١(ب))، وخلايا IL-21R-TF-1 آدمي مع ١٠٠ بيكوجرام/مليلتر من IL-21 آدمي (الشكل ١١(ج)). يوضح الشكل ٢٦(د) نتائج الدراسة الإضافية لتأثيرات مضادات الأجسام المذكورة على خلايا IL-21R-BaF3 آدمي.

١٠ جدول ٨: معادلة انقسام خلايا IL-21R-BaF3 آدمي، خلايا IL-21R-BaF3 فأري، وخلايا IL-21R-TF-1 آدمي

مضاد الجسم	قيمة IC ₅₀ (نانوجزيئي جرامي) لمعادلة IL-21R-BaF3 آدمي	قيمة IC ₅₀ (نانوجزيئي جرامي) لمعادلة IL-21R-BaF3 فأري	قيمة IC ₅₀ (نانوجزيئي جرامي) لمعادلة IL-21R-TF1 آدمي
مضاد جسم 18A5	١,٧١	١٧٧,٢٣	١٣,٩٩
AbR	٠,٥٦	٠,٣٤	١,٦٣
AbS	٠,٦٨	٠,٠٤	٦,٦٧
AbT	٠,٣	٠,٠٥	٢,٣٢
AbX	٠,٥٤	غير مكتشف	غير مكتشف
IL21R-Fc	٠,٢ (آدمي)	٠,٤ (فأري)	٧,٢٢ (آدمي)

مثال 9.9: اختبارات انقسام خلاية B آدمية أولية

تختبر مضادات الأجسام المضادة IL-21R لقدرتها على تثبيط الانقسام المعتمد على IL-21 لخلايا B الآدمية الأولية. يتم الحصول على خلايا مصقولة بطبقة ذات لون أصفر برتقالي من مانحين آدميين أصحاء من Massachusetts General Hospital (Boston, MA). تحضن الخلايا مع مزيج غني بخلايا B ROSETTESEPT™ (StemCell Technologies, Vancouver, Canada)، وتعزل الخلايا B طبقاً لتعليمات الصانع.

يزرع التجمع الناتج (٦٠-٨٠٪ من خلايا B CD19⁺) في RPMI محتوي على FBS ١٠٪، ٥٠ وحدة/مليلتر من penicillin، ٥٠ ميكروجرام/مليلتر من streptomycin، L-glutamine ٢ ملي جزيئي جرامي عند ١ × ١٠^٥ عین في أطباق مسطحة القاع بها ٩٦ عین. تعالج خلايا B أوليا مع مضادات أجسام مضادة IL-21R آدمي مخففة تسلسليا في جهاز تحضين درجة حرارته ٣٧° مئوية مضبوط إلى CO₂ ٥٪ لمدة ٣٠ دقيقة. تستنار خلايا B المعالجة بعد ذلك مع ٠,٥ ميكروجرام/مليلتر من mAb مضاد CD40 (BD Biosciences, San Jose, CA) و ١٠ نانوجرام/مليلتر من IL-21 cytokine لمدة ٣ أيام في جهاز تحضين درجة حرارته ٣٧° مئوية مضبوط إلى CO₂ ٥٪. في اليوم ٣، تنبض المزارع مع ٠,٥ ميكروكيورس/عين من ³H-thymidine (Perkin Elmer (NEN)) وتجمع بعد ٥ ساعات على إبدادات مرشح ليف زجاجي. يتحدد اندماج ³H-thymidine بواسطة عد الوميض السائل. إن كل مضادات الأجسام المحسنة تعادل الانقسام المعتمد على IL-21 بقوة أكبر من مضاد الجسم الأصلي 18A5 (الشكلان ١٢ (أ)-(ب)، الجدول ٩؛ انظر أيضا الشكل ٢٦ (ه)).

جدول ٩: معادلة انقسام خلية B آدمية أولية

مضاد الجسم	قيمة IC ₅₀ (نانوجزيئي جرامي) لمعادلة انقسام خلية B
AbQ	٠,١٦
AbR	٠,٢٢
AbS	٠,٤٤
AbT	٠,١٤
AbU	٠,١٣
مضاد جسم 18A5	١,٨٦

مثال 9.10: اختبارات انقسام خلية T آدمية أولية

تختبر مضادات الأجسام المضادة IL-21R لقدرتها على تثبيط الانقسام المعتمد على IL-21 لخلايا T CD4⁺ الأدمية الأولية. يتم الحصول على خلايا مصقولة بطبقة ذات لون أصفر برتقالي من مانحين آدميين أصحاء من Massachusetts General Hospital. تعزل خلايا T CD4⁺ بالانتقاء السالب باستخدام مزيج غني بخلايا T CD4⁺ ROSETTESEPT™ (StemCell Technologies)، طبقا لتعليمات الصانع. يكون التجمع الناتج هو حوالي ٨٠-١٥

٩٠٪ من خلايا $CD3^+/CD4^+$ T. تنشيط خلايا $CD4^+$ T الأدمية الغنية لمدة ٣ أيام مع كريات مجهرية مغلفة مضادة $CD3$ / مضادة $CD28$ في RPMI محتوي على ١٠٪ FBS، ١٠٠ وحدة/مليلتر من penicillin، ١٠٠ ميكروجرام/مليلتر من streptomycin، ٢ L-glutamine، مللي جزيئي جرامي، و HEPES في جهاز تحضين درجة حرارته 37° مئوية مضبوط إلى CO_2 ٥٪. بعد التنشيط، تزال الكريات المجهرية وتغسل الخلايا وتستقر طوال الليل عند تقريبا 1×10^6 خلية/مليلتر في وسط مزرعة. تغسل بعد ذلك الخلايا المستقرة مرة أخرى قبل إضافتها إلى أطباق الاختبار. تصنع تخفيفات متسلسلة من مضادات أجسام مضادة مستقبل IL-21 آدمي في وسط مزرعة في أطباق مسطحة القاع بها ٩٦ عين، يليها إضافة متعاقبة من IL-21 الأدمي (تركيز نهائي ٢٠ نانوجرام/مليلتر) وخلايا $CD4^+$ T المنشطة والمستقرة (10^6 خلية/عين). تحضن الأطباق بعد هذا لمدة ٣ أيام إضافية وتتبض مع ١ ميكروكيورس/عين من ^3H -thymidine (Perkin Elmer (NEN)) أثناء الست ساعات الأخيرة من الاختبار. تجمع الخلايا على لبادات مرشح ليف زجاجي ويتحدد اندماج ^3H -thymidine بواسطة عد الوميض السائل. إن كل مضادات الأجسام المحسنة تعادل الانقسام المعتمد على IL-21 بقوة أكبر من مضاد الجسم الأصلي 18A5 (الشكل ١٣، الجدول ١٠ أ)؛ انظر أيضا الشكل ٢٦ (و)).

جدول ١٠ أ): معادلة انقسام خلية T آدمية أولية

مضاد الجسم	قيمة IC_{50} (نانوجزيئي جرامي) لمعادلة انقسام خلية T
AbO	٠,٠٦
AbP	٠,٠٢
AbQ	٠,٠٨
AbR	٠,٠٤
AbS	٠,٠٦
AbT	٠,٠٣
AbU	٠,٠٣
مضاد جسم 18A5	١,٤٢

مثال 9.11: اختبارات انقسام خلية T فأرية أولية

تختبر مضادات الأجسام المضادة IL-21R لقدرتها على تثبيط الانقسام المعتمد على IL-21 لخلايا CD8⁺ T الفأرية الأولية. تجمع الطحالات والعقد الليمفاوية المأبضية، الإيطالية، العضدية، والأريية من فئران BALB/C إناث يبلغ عمرها ١٢ أسبوع. يستنزف معلق خلية واحدة لخلايا الطحال من خلايا الدم الحمراء باستخدام NH₄Cl ٠,١٦ جزيئي جرامي في Tris ٠,٠١٧ جزيئي جرامي (أس هيدروجيني ٧,٤). تجمع خلايا الطحال وخلايا العقد الليمفاوية وتزود بخلايا CD8⁺ باستخدام CD8 Subset Column Kit لخلية T فأرية (R&D Systems). إن خلايا CD8⁺ فأرية (٣ × ١٠)؛ معلقة في DMEM تحتوي على ١٠٪ مصل جنين عجل ومدعمة مع β-mercaptoethanol ٠,٠٥ مللي جزيئي جرامي، L-glutamine ٢ مللي جزيئي جرامي / amino acids غير أساسية ٠,١ مللي جزيئي جرامي، sodium pyruvate ١ مللي جزيئي جرامي، penicillin ١٠٠ وحدة/مليلتر، streptomycin ١٠٠ ميكروجرام/مليلتر و gentamicin ٥٠ ميكروجرام/مليلتر) توضع في أطباق تنشيط مضادة mCD3 بها ٩٦ عين (BD Biosciences)؛ يضاف mIL-21 (٥٠ نانوجرام/مليلتر) إلى كل العينون. تجرى معايرة مضادات الأجسام للاختبار في ثلاث نسخ بدءاً من ٢٠ ميكروجرام/مليلتر. تنمو الخلايا لمدة ٣ أيام في جهاز تحضين درجة حرارته ٣٧°مئوية/CO₂ ١٠٪. أثناء الخمس ساعات الأخيرة من المزرعة، توضع علامة للخلايا مع ٠,٥ ميكروكيورس من methyl-³H-thymidine / عين (GE Healthcare). تجمع الخلايا باستخدام أداة جمع الخلايا Mach III (TomTec, Hamden, CT) ويجرى عدّها باستخدام عداد ميكروبيتا Trilux (Perkin Elmer). إن جانب من AbP، وكل مضادات الأجسام المحسنة تعادل الانقسام المعتمد على IL-21 بقوة أكبر من مضاد الجسم الأصلي 18A5 (الشكل ١٤، الجدول ١٠(ب)؛ انظر أيضا الشكل ٢٦(ز)).

جدول ١٠(ب): معادلة انقسام خلية T فأرية أولية

مضاد الجسم	قيمة IC ₅₀ (نانوجزيئي جرامي) لمعادلة انقسام خلية T
AbO	٤,٩٢
AbP	لا يوجد تثبيط
AbQ	٠,٨٥
AbR	٠,١٣

٠,٠٢	AbS
٠,٦١	AbT
١,٧٩	AbU
٨٥<	مضاد جسم 18A5

مثال 9.12: اختبار ADCC

- تختبر مضادات الأجسام المضادة IL-21R لقدرتها على حث السمية الخلوية لخلايا معتمدة على مضاد الجسم (ADCC) عند ارتباطها مع الخلايا المستهدفة. في اليوم السابق للتجربة، تعزل PBMC من الطبقة المصقولة بلون أصفر برتقالي بتخفيفها حتى نسبة ١:١ في PBS، وتوضع كغلاف فوق FICOLL® (GE Healthcare)، وتطرد مركزيا عند ١٢٠٠ ثقل نوعي لمدة ٢٠ دقيقة. تزال PBMCs من قمة طبقة FICOLL®، تغسل، وتستثار طوال الليل مع ١٠ نانوجرام/مليلتر من IL-2 و ١٠ نانوجرام/مليلتر من IL-12 (R&D Systems). في يوم التجربة، تجمع PBMCs المستثارة بالطرد المركزي ويعاد تعليقها في الأوساط عند 1×10^6 خلية/مليلتر. توضع علامة لخلايا BJAB بواسطة CFSE 5×10^5 ميكروجزيئي جرامي (MOLECULAR PROBES®, Invitrogen Corporation) لمدة ١٠ دقائق عند ٣٧° مئوية، ثم تغسل مرة واحدة مع مصل جنين بقرى ومرتين مع PBS. توضع بعدئذ الخلايا في طبق مسطح القاع به ٩٦ عین عند 2×10^6 خلية/عين في ١٠٠ ميكرو لتر من الأوساط. يضاف ٥٠ ميكرو لتر من مضادات الأجسام $4 \times$ إلى خلايا BJAB، يليها 5×10^6 PBMC في ٥٠ ميكرو لتر، وذلك يعطي النسبة النهائية للخلية المستهدفة: ١٥:٢٥. تحضن الخلايا عند ٣٧° مئوية لمدة ٦ ساعات وتصبغ مع propidium iodide (PI) لوضع علامة على الخلايا الميتة والتي سوف تموت. يتم تقييم قتل الخلايا المستهدفة ($CFSE^+$) بقياس صبغ PI في مقياس تدفق خلوي FACSCALIBUR™ (BD Biosciences). إن مضاد جسم مضاد IL-21R واحد فقط، AbZ، والذي به منطقة ثابتة IgG1 آدمي من نوع بري، يظهر مستوى ADCC أعلى من الخلفية التي يظهرها مضاد جسم مضاد IL-13 مقارنة غير مرتبط مع الخلايا المستهدفة. إن كل مضادات الأجسام التي لها نفس مجالات السيطرة المتغيرة مثل AbZ، متضمنة أشكال لها IgG4 آدمي (AbY)، وتلك التي لها أشكال مزدوجة الطفرات (AbX) وثلاثية الطفرات (AbT) من IgG1 الآدمي، توضح فقط مستويات خلفية ADCC (الشكل ١٥). تحتوي كل مضادات الأجسام الأخرى المضادة IL-

21R المختبرة على شكل ثلاثي الطفرات من IgG1 الأدمي كما أنها تظهر ADCC الخلفية. إن مضاد جسم مقارن موجب، rituximab (RITUXAN®)، يحث ADCC في كل التجارب.

مثال 9.13: C1q ELISA

- لتحديد احتمالية أن يؤدي ارتباط سطح خلية بواسطة مضادات الأجسام المضادة
- 5 IL-21R إلى السمية الخلوية المعتمد على مكمل (CDC)، تختبر مضادات الأجسام لقدرتها على الارتباط مع مكون تكميلي C1q في ELISA. تخفف مضادات الأجسام IL-21R و rituximab (RITUXAN®) في PBS إلى ٥ ميكروجرام/ مليلتر. تغلف مضادات الأجسام المخففة (١٠٠ ميكرو لتر) على طبق ELISA عالي الارتباط (Corning COSTAR®) (Life Sciences, Lowell, MA) طوال الليل عند ٤° مئوية. تغسل الأطباق ٣ مرات مع Tween-20/PBS ويتم إخمادها مع ٢٠٠ ميكرو لتر من ساكن الأس الهيدروجيني للإخماد (٠,١ جزيئي جرامي NaPO₄، ٠,١ جزيئي جرامي NaCl، ٠,١ % gelatin، ٠,١ % Tween) لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. يخفف المصل الأدمي المحدد مسبقاً بأنه يحتوي على C1q (Quidel, San Diego, CA) بنسبة ٥:١ في PBS. بعد ساعة من الإخماد، تغسل الأطباق ويضاف ١٠٠ ميكرو لتر من المصل المخفف إلى كل عين وتحضن لمدة ساعتين عند 10 درجة حرارة الغرفة على رجاج. بعد ٣ غسالات، يضاف ١٠٠ ميكرو لتر من ٠,١ ميكروجرام/ مليلتر من مضاد جسم مضاد C1q آدمي عديد النسخ من دجاج (AbCam, Cambridge, MA) إلى كل عين وتحضن لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تغسل الأطباق مرة أخرى وتحضن مع ١٠٠ ميكرو لتر من مضاد جسم عديد النسخ من أرنب إلى Ig-Y-HRP من دجاج بالتخفيف بنسبة ٤٠٠٠:١ (AbCam) لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. تغسل الأطباق وتتطور مع TMB لمدة ٥ دقائق، يلي هذا ٥٠ ميكرو لتر من H₂SO₄ ١ جزيئي جرامي لإيقاف التفاعل، ثم تقرأ عند ٤٥٠ نانومتر. إن مضاد جسم مضاد IL-21R واحد فقط، AbZ، والذي به منطقة ثابتة IgG1 آدمي من نوع بري، يظهر مستوى ارتباط C1q أعلى من الخلفية التي يظهرها مضاد جسم مقارن به منطقة ثابتة IgG1 آدمي ثلاثي الطفرات الذي قد أظهره سابقاً نقص ارتباط C1q. إن كل مضادات الأجسام التي لها نفس مجالات السيطرة المتغيرة مثل AbZ، متضمنة أشكال لها IgG4 آدمي (AbY)، وتلك التي لها أشكال مزدوجة الطفرات (AbX) وثلاثية الطفرات (AbT) من IgG1 الأدمي، تظهر فقط مستويات الخلفية
- 10
- 15
- 20
- 25

لارتباط C1q (الشكل ١٦). تحتوي كل مضادات الأجسام الأخرى المضادة IL-21R المختبرة على شكل ثلاثي الطفرات من IgG1 الأدمي كما تظهر ارتباط C1q الخلفية.

مثال 9.14: اختبار تنافس Cytokine

لتوضيح ارتباط مضاد جسم AbT مع IL-21R فأري بطريقة التنافس مع cytokine IL-21، يتم إجراء اختبار تنافس cytokine. يغلف مضاد جسم AbT عند ١ ميكروجرام/مليلتر على أطباق ELISA، التي يتم إخمادها مع ١٪ من BSA في PBS/Tween ٠.٠٥٪. يضاف IL-21R-His/FLAG الفأري biotinylated (١,٥ نانوجرام/مليلتر) إلى العيون، إما بمفردها أو في وجود تركيزات متزايدة من IL-21 فأري، ويتم الكشف عن ارتباط المستقبل مع مضاد الجسم الساكن بواسطة streptavidin مرتبط مع HRP والتحصين المتتابع مع العامل الكاشف TMB. يقوم IL-21 الفأري بإخماد ارتباط mIL-21R إلى AbT بصورة كاملة تقريبا فوق ٤ نانوجرام/مليلتر، مما يوضح تنافس مضاد الجسم و cytokine للارتباط مع IL-21R (الشكل ٢٧).

المكافئات

يقدر الماهرون في الفن، أو يمكنهم التحقق من استخدام التجريب الروتيني فقط، العديد من المكافئات لتجسيديات معينة للاختراع والتي جرى وصفها هنا. يقصد بهذه المكافئات أن تدخل في نطاق عناصر لحماية التالية المكملة للموضوع.

قوائم الترتيب

<110> وېش

ميدلميون ليمنت

<120> بروتينات ارتباط مستقبل إنترلوكين-٢١

<130> 01997.069000

<150> US 61/055,500

<151> 2008-05-23

<160> 248

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 2665

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (236)..(1849)

<400> 1

gtcgactgga ggcccagctg cccgtcatca gactgacagg tcttatgaca
gcctgattgg 60tgactcgggc tgggtgtgga ttctcaccac aggcctctgc ctgctttctc
agaccctcat 120ctgtcaccac cactgtgaac ccagctgcca cccccagaag cccatcagac
tgccccagc 180acacggaatg gatttctgag aaagaagccg aaacagaagg cccgtgggag tcagc atg
238Met
1ccg cgt ggc tgg gcc gcc ccc ttg ctc ctg ctg ctc cag gga ggc
286Pro Arg Gly Trp Ala Ala Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gln Gly Gly
5 10 15tgg ggc tgc ccc gac ctc gtc tgc tac acc gat tac ctc cag acg gtc
334Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Gln Thr Val
20 25 30

atc tgc atc ctg gaa atg tgg aac ctc cac ccc agc acg ctc acc ctt
382

Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His Pro Ser Thr Leu Thr Leu
35 40 45

acc tgg caa gac cag tat gaa gag ctg aag gac gag gcc acc tcc tgc
430

Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys Asp Glu Ala Thr Ser Cys
50 55 60 65

agc ctc cac agg tcg gcc cac aat gcc acg cat gcc acc tac acc tgc
478

Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr His Ala Thr Tyr Thr Cys
70 75 80

cac atg gat gta ttc cac ttc atg gcc gac gac att ttc agt gtc aac
526

His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp Asp Ile Phe Ser Val Asn
85 90 95

atc aca gac cag tct ggc aac tac tcc cag gag tgt ggc agc ttt ctc
574

Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln Glu Cys Gly Ser Phe Leu
100 105 110

ctg gct gag agc atc aag ccg gct ccc cct ttc aac gtg act gtg acc
622

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

ttc tca gga cag tat aat atc tcc tgg cgc tca gat tac gaa gac cct
670

Phe Ser Gly Gln Tyr Asn Ile Ser Trp Arg Ser Asp Tyr Glu Asp Pro
130 135 140 145

gcc ttc tac atg ctg aag ggc aag ctt cag tat gag ctg cag tac agg
718

Ala Phe Tyr Met Leu Lys Gly Lys Leu Gln Tyr Glu Leu Gln Tyr Arg
150 155 160

aac cgg gga gac ccc tgg gct gtg agt ccg agg aga aag ctg atc tca
766

Asn Arg Gly Asp Pro Trp Ala Val Ser Pro Arg Arg Lys Leu Ile Ser
165 170 175

gtg gac tca aga agt gtc tcc ctc ctc ccc ctg gag ttc cgc aaa gac
814

Val Asp Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro Leu Glu Phe Arg Lys Asp
180 185 190

tcg agc tat gag ctg cag gtg cgg gca ggg ccc atg cct ggc tcc tcc
862

Ser Ser Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly Pro Met Pro Gly Ser Ser
195 200 205

tac cag ggg acc tgg agt gaa tgg agt gac ccg gtc atc ttt cag acc
910

Tyr Gln Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro Val Ile Phe Gln Thr
210 215 220 225

cag tca gag gag tta aag gaa ggc tgg aac cct cac ctg ctg ctt ctc
958

Gln Ser Glu Glu Leu Lys Glu Gly Trp Asn Pro His Leu Leu Leu Leu
230 235 240

ctc ctg ctt gtc ata gtc ttc att cct gcc ttc tgg agc ctg aag acc
1006

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

cat cca ttg tgg agg cta tgg aag aag ata tgg gcc gtc ccc agc cct
1054

His Pro Leu Trp Arg Leu Trp Lys Lys Ile Trp Ala Val Pro Ser Pro
260 265 270

gag cgg ttc ttc atg ccc ctg tac aag ggc tgc agc gga gac ttc aag
1102

Glu Arg Phe Phe Met Pro Leu Tyr Lys Gly Cys Ser Gly Asp Phe Lys
275 280 285

aaa tgg gtg ggt gca ccc ttc act ggc tcc agc ctg gag ctg gga ccc
1150

Lys Trp Val Gly Ala Pro Phe Thr Gly Ser Ser Leu Glu Leu Gly Pro
290 295 300 305

tgg agc cca gag gtg ccc tcc acc ctg gag gtg tac agc tgc cac cca
1198

Trp Ser Pro Glu Val Pro Ser Thr Leu Glu Val Tyr Ser Cys His Pro
310 315 320

cca cgg agc ccg gcc aag agg ctg cag ctc acg gag cta caa gaa cca
1246

Pro Arg Ser Pro Ala Lys Arg Leu Gln Leu Thr Glu Leu Gln Glu Pro
325 330 335

gca gag ctg gtg gag tct gac ggt gtg ccc aag ccc agc ttc tgg ccg
1294

Ala Glu Leu Val Glu Ser Asp Gly Val Pro Lys Pro Ser Phe Trp Pro
340 345 350

aca gcc cag aac tcg ggg ggc tca gct tac agt gag gag agg gat cgg
1342

Thr Ala Gln Asn Ser Gly Gly Ser Ala Tyr Ser Glu Glu Arg Asp Arg
355 360 365

cca tac ggc ctg gtg tcc att gac aca gtg act gtg cta gat gca gag
1390

Pro Tyr Gly Leu Val Ser Ile Asp Thr Val Thr Val Leu Asp Ala Glu

370 375 380 385
 ggg cca tgc acc tgg ccc tgc agc tgt gag gat gac ggc tac cca gcc
 1438
 Gly Pro Cys Thr Trp Pro Cys Ser Cys Glu Asp Asp Gly Tyr Pro Ala
 390 395 400
 ctg gac ctg gat gct ggc ctg gag ccc agc cca ggc cta gag gac cca
 1486
 Leu Asp Leu Asp Ala Gly Leu Glu Pro Ser Pro Gly Leu Glu Asp Pro
 405 410 415
 ctc ttg gat gca ggg acc aca gtc ctg tcc tgt ggc tgt gtc tca gct
 1534
 Leu Leu Asp Ala Gly Thr Thr Val Leu Ser Cys Gly Cys Val Ser Ala
 420 425 430
 ggc agc cct ggg cta gga ggg ccc ctg gga agc ctc ctg gac aga cta
 1582
 Gly Ser Pro Gly Leu Gly Gly Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp Arg Leu
 435 440 445
 aag cca ccc ctt gca gat ggg gag gac tgg gct ggg gga ctg ccc tgg
 1630
 Lys Pro Pro Leu Ala Asp Gly Glu Asp Trp Ala Gly Gly Leu Pro Trp
 450 455 460 465
 ggt ggc cgg tca cct gga ggg gtc tca gag agt gag gcg ggc tca ccc
 1678
 Gly Gly Arg Ser Pro Gly Gly Val Ser Glu Ser Glu Ala Gly Ser Pro
 470 475 480
 ctg gcc ggc ctg gat atg gac acg ttt gac agt ggc ttt gtg ggc tct
 1726
 Leu Ala Gly Leu Asp Met Asp Thr Phe Asp Ser Gly Phe Val Gly Ser
 485 490 495
 gac tgc agc agc cct gtg gag tgt gac ttc acc agc ccc ggg gac gaa
 1774
 Asp Cys Ser Ser Pro Val Glu Cys Asp Phe Thr Ser Pro Gly Asp Glu
 500 505 510
 gga ccc ccc cgg agc tac ctc cgc cag tgg gtg gtc att cct ccg cca
 1822
 Gly Pro Pro Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Trp Val Val Ile Pro Pro Pro
 515 520 525
 ctt tgc agc cct gga ccc cag gcc agc taatgaggct gactggatgt
 1869
 Leu Ser Ser Pro Gly Pro Gln Ala Ser
 530 535
 ccagagctgg ccaggccact gggccctgag ccagagacaa ggtcacctgg
 gctgtgatgt 1929

1..

gaagacacct gcagcctttg gtctcctgga tgggcctttg agcctgatgt
ttacagtgtc 1989

tgtgtgtgtg tgtgcatatg tgtgtgtgtg catatgcatg tgtgtgtgtg
tgtgtgtctt 2049

aggtgcgag tggcatgtcc acgtgtgtgt gtgattgcac gtgcctgtgg
gcctgggata 2109

atgcccattg tactccatgc attcacctgc cctgtgcatg tctggactca
cggagctcac 2169

ccatgtgcac aagtgtgcac agtaaactg tttgtggta acagatgaca
acagccgtcc 2229

tccctcctag ggtcttgtgt tgcaagttgg tccacagcat ctccggggct
ttgtgggata 2289

agggcattgc ctgtgactga ggaggagccc agccctccag cgtctgcctc
caggagctgc 2349

aagaagtcca tattgttctt tatcacctgc caacaggaag cgaaagggga
tgagtgagc 2409

ccatggtgac ctggggaatg gcaatTTTTT gggcgggccc tggacgaagg
tctgaatccc 2469

gactctgata ccttctggct gtgctacctg agccaagtcg cctccccctc
ctgggctaga 2529

gtttccttat ccagacagtg gggaaggcat gacacacctg ggggaaattg
gcgatgtcac 2589

ccgtgtacgg tacgcagccc agagcagacc ctcaataaac gtcagcttcc
ttcaaaaaaa 2649

aaaaaaaaaa tctaga
2665

<210> 2
<211> 538
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gln Gly
1 5 10 15

Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Gln Thr
20 25 30

Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His Pro Ser Thr Leu Thr
35 40 45

Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys Asp Glu Ala Thr Ser
50 55 60

Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr His Ala Thr Tyr Thr
65 70 75 80

Cys His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp Asp Ile Phe Ser Val
85 90 95

Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln Glu Cys Gly Ser Phe
100 105 110

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

Thr Phe Ser Gly Gln Tyr Asn Ile Ser Trp Arg Ser Asp Tyr Glu Asp
130 135 140

Pro Ala Phe Tyr Met Leu Lys Gly Lys Leu Gln Tyr Glu Leu Gln Tyr
145 150 155 160

Arg Asn Arg Gly Asp Pro Trp Ala Val Ser Pro Arg Arg Lys Leu Ile
165 170 175

Ser Val Asp Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro Leu Glu Phe Arg Lys
180 185 190

Asp Ser Ser Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly Pro Met Pro Gly Ser
195 200 205

Ser Tyr Gln Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro Val Ile Phe Gln
210 215 220

Thr Gln Ser Glu Glu Leu Lys Glu Gly Trp Asn Pro His Leu Leu Leu
225 230 235 240

Leu Leu Leu Leu Val Ile Val Phe Ile Pro Ala Phe Trp Ser Leu Lys
 245 250 255

Thr His Pro Leu Trp Arg Leu Trp Lys Lys Ile Trp Ala Val Pro Ser
 260 265 270

Pro Glu Arg Phe Phe Met Pro Leu Tyr Lys Gly Cys Ser Gly Asp Phe
 275 280 285

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

Pro Trp Ser Pro Glu Val Pro Ser Thr Leu Glu Val Tyr Ser Cys His
 305 310 315 320

Pro Pro Arg Ser Pro Ala Lys Arg Leu Gln Leu Thr Glu Leu Gln Glu
 325 330 335

Pro Ala Glu Leu Val Glu Ser Asp Gly Val Pro Lys Pro Ser Phe Trp
 340 345 350

Pro Thr Ala Gln Asn Ser Gly Gly Ser Ala Tyr Ser Glu Glu Arg Asp
 355 360 365

Arg Pro Tyr Gly Leu Val Ser Ile Asp Thr Val Thr Val Leu Asp Ala
 370 375 380

Glu Gly Pro Cys Thr Trp Pro Cys Ser Cys Glu Asp Asp Gly Tyr Pro
 385 390 395 400

Ala Leu Asp Leu Asp Ala Gly Leu Glu Pro Ser Pro Gly Leu Glu Asp
 405 410 415

Pro Leu Leu Asp Ala Gly Thr Thr Val Leu Ser Cys Gly Cys Val Ser
 420 425 430

Ala Gly Ser Pro Gly Leu Gly Gly Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp Arg
 435 440 445

Leu Lys Pro Pro Leu Ala Asp Gly Glu Asp Trp Ala Gly Gly Leu Pro
 450 455 460

1.2

Trp Gly Gly Arg Ser Pro Gly Gly Val Ser Glu Ser Glu Ala Gly Ser
465 470 475 480

Pro Leu Ala Gly Leu Asp Met Asp Thr Phe Asp Ser Gly Phe Val Gly
485 490 495

Ser Asp Cys Ser Ser Pro Val Glu Cys Asp Phe Thr Ser Pro Gly Asp
500 505 510

Glu Gly Pro Pro Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Trp Val Val Ile Pro Pro
515 520 525

Pro Leu Ser Ser Pro Gly Pro Gln Ala Ser
530 535

<210> 3
<211> 2628
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> CDS
<222> (407)..(1993)

<400> 3
gtcgacgcgg cggtagaccagc tgtctgccc cttctcctgt ggtgtgcctc
acggtcactt 60

gcttgtctga ccgcaagtc gccatccct ggggcagcca actggcctca
gcccgtagcc 120

caggcgtgcc ctgtctctgt ctggctgccc cagccctact gtcttctct
gtgtaggctc 180

tgcccagatg cccggctggt cctcagcctc aggactatct cagcagtgac
tcccctgatt 240

ctggaacttg acctgactga actcctgccc acctcaaacc ttcacctccc
accaccacca 300

ctccgagtc cgctgtgact ccacgccc ggagaccacc caagtgcccc
agcctaaaga 360

atggctttct gagaaagacc ctgaaggagt aggtctggga cacagc atg ccc cgg
415

Met Pro Arg

ggc cca gtg gct gcc tta ctc ctg ctg att ctc cat gga gct tgg agc
463
Gly Pro Val Ala Ala Leu Leu Leu Leu Ile Leu His Gly Ala Trp Ser
5 10 15

tgc ctg gac ctc act tgc tac act gac tac ctc tgg acc atc acc tgt
511
Cys Leu Asp Leu Thr Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Trp Thr Ile Thr Cys
20 25 30 35

gtc ctg gag aca cgg agc ccc aac ccc agc ata ctc agt ctc acc tgg
559
Val Leu Glu Thr Arg Ser Pro Asn Pro Ser Ile Leu Ser Leu Thr Trp
40 45 50

caa gat gaa tat gag gaa ctt cag gac caa gag acc ttc tgc agc cta
607
Gln Asp Glu Tyr Glu Glu Leu Gln Asp Gln Glu Thr Phe Cys Ser Leu
55 60 65

cac agg tct ggc cac aac acc aca cat ata tgg tac acg tgc cat atg
655
His Arg Ser Gly His Asn Thr Thr His Ile Trp Tyr Thr Cys His Met
70 75 80

cgc ttg tct caa ttc ctg tcc gat gaa gtt ttc att gtc aat gtg acg
703
Arg Leu Ser Gln Phe Leu Ser Asp Glu Val Phe Ile Val Asn Val Thr
85 90 95

gac cag tct ggc aac aac tcc caa gag tgt ggc agc ttt gtc ctg gct
751
Asp Gln Ser Gly Asn Asn Ser Gln Glu Cys Gly Ser Phe Val Leu Ala
100 105 110 115

gag agc atc aaa cca gct ccc ccc ttg aac gtg act gtg gcc ttc tca
799
Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro Leu Asn Val Thr Val Ala Phe Ser
120 125 130

gga cgc tat gat atc tcc tgg gac tca gct tat gac gaa ccc tcc aac
847
Gly Arg Tyr Asp Ile Ser Trp Asp Ser Ala Tyr Asp Glu Pro Ser Asn
135 140 145

tac gtg ctg agg ggc aag cta caa tat gag ctg cag tat cgg aac ctc
895
Tyr Val Leu Arg Gly Lys Leu Gln Tyr Glu Leu Gln Tyr Arg Asn Leu
150 155 160

aga gac ccc tat gct gtg agg ccg gtg acc aag ctg atc tca gtg gac
943

Arg Asp Pro Tyr Ala Val Arg Pro Val Thr Lys Leu Ile Ser Val Asp
 165 170 175
 tca aga aac gtc tct ctt ctc cct gaa gag ttc cac aaa gat tct agc
 991
 Ser Arg Asn Val Ser Leu Leu Pro Glu Glu Phe His Lys Asp Ser Ser
 180 185 190 195
 tac cag ctg cag gtg cgg gca gcg cct cag cca ggc act tca ttc agg
 1039
 Tyr Gln Leu Gln Val Arg Ala Ala Pro Gln Pro Gly Thr Ser Phe Arg
 200 205 210
 ggg acc tgg agt gag tgg agt gac ccc gtc atc ttt cag acc cag gct
 1087
 Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro Val Ile Phe Gln Thr Gln Ala
 215 220 225
 ggg gag ccc gag gca ggc tgg gac cct cac atg ctg ctg ctc ctg gct
 1135
 Gly Glu Pro Glu Ala Gly Trp Asp Pro His Met Leu Leu Leu Leu Ala
 230 235 240
 gtc ttg atc att gtc ctg gtt ttc atg ggt ctg aag atc cac ctg cct
 1183
 Val Leu Ile Ile Val Leu Val Phe Met Gly Leu Lys Ile His Leu Pro
 245 250 255
 tgg agg cta tgg aaa aag ata tgg gca cca gtg ccc acc cct gag agt
 1231
 Trp Arg Leu Trp Lys Lys Ile Trp Ala Pro Val Pro Thr Pro Glu Ser
 260 265 270 275
 ttc ttc cag ccc ctg tac agg gag cac agc ggg aac ttc aag aaa tgg
 1279
 Phe Phe Gln Pro Leu Tyr Arg Glu His Ser Gly Asn Phe Lys Lys Trp
 280 285 290
 gtt aat acc cct ttc acg gcc tcc agc ata gag ttg gtg cca cag agt
 1327
 Val Asn Thr Pro Phe Thr Ala Ser Ser Ile Glu Leu Val Pro Gln Ser
 295 300 305
 tcc aca aca aca tca gcc tta cat ctg tca ttg tat cca gcc aag gag
 1375
 Ser Thr Thr Thr Ser Ala Leu His Leu Ser Leu Tyr Pro Ala Lys Glu
 310 315 320
 aag aag ttc ccg ggg ctg ccg ggt ctg gaa gag caa ctg gag tgt gat
 1423
 Lys Lys Phe Pro Gly Leu Pro Gly Leu Glu Glu Gln Leu Glu Cys Asp
 325 330 335

1.7

gga atg tct gag cct ggt cac tgg tgc ata atc ccc ttg gca gct ggc
1471

Gly Met Ser Glu Pro Gly His Trp Cys Ile Ile Pro Leu Ala Ala Gly
340 345 350 355

caa gcg gtc tca gcc tac agt gag gag aga gac cgg cca tat ggt ctg
1519

Gln Ala Val Ser Ala Tyr Ser Glu Glu Arg Asp Arg Pro Tyr Gly Leu
360 365 370

gtg tcc att gac aca gtg act gtg gga gat gca gag ggc ctg tgt gtc
1567

Val Ser Ile Asp Thr Val Thr Val Gly Asp Ala Glu Gly Leu Cys Val
375 380 385

tgg ccc tgt agc tgt gag gat gat ggc tat cca gcc atg aac ctg gat
1615

Trp Pro Cys Ser Cys Glu Asp Asp Gly Tyr Pro Ala Met Asn Leu Asp
390 395 400

gct ggc cga gag tct ggc cct aat tca gag gat ctg ctc ttg gtc aca
1663

Ala Gly Arg Glu Ser Gly Pro Asn Ser Glu Asp Leu Leu Leu Val Thr
405 410 415

gac cct gct ttt ctg tct tgc ggc tgt gtc tca ggt agt ggt ctc agg
1711

Asp Pro Ala Phe Leu Ser Cys Gly Cys Val Ser Gly Ser Gly Leu Arg
420 425 430 435

ctt gga ggc tcc cca ggc agc cta ctg gac agg ttg agg ctg tca ttt
1759

Leu Gly Gly Ser Pro Gly Ser Leu Leu Asp Arg Leu Arg Leu Ser Phe
440 445 450

gca aag gaa ggg gac tgg aca gca gac cca acc tgg aga act ggg tcc
1807

Ala Lys Glu Gly Asp Trp Thr Ala Asp Pro Thr Trp Arg Thr Gly Ser
455 460 465

cca gga ggg ggc tct gag agt gaa gca ggt tcc ccc cct ggt ctg gac
1855

Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ser Glu Ala Gly Ser Pro Pro Gly Leu Asp
470 475 480

atg gac aca ttt gac agt ggc ttt gca ggt tca gac tgt ggc agc ccc
1903

Met Asp Thr Phe Asp Ser Gly Phe Ala Gly Ser Asp Cys Gly Ser Pro
485 490 495

gtg gag act gat gaa gga ccc cct cga agc tat ctc cgc cag tgg gtg
1951

Val Glu Thr Asp Glu Gly Pro Pro Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Trp Val
500 505 510 515

1.4

gtc agg acc cct cca cct gtg gac agt gga gcc cag agc agc
1993

Val Arg Thr Pro Pro Pro Val Asp Ser Gly Ala Gln Ser Ser
520 525

tagcatataa taaccagcta tagtgagaag aggcctctga gcctggcatt
tacagtgtga 2053

acatgtagggt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt
gtgtgtgtgt 2113

gtgtgtgtgt cttgggttgt gtgttagcac atccatgttg ggatttggtc
tgttgctatg 2173

tattgtaatg ctaaattctc taccctaaagt tctaggccta cgagtgaatt
ctcatgttta 2233

caaacttgct gtgtaaacct tgttccttaa ttttaatacca ttgggttaa
aaaattggct 2293

gcaaccaatt actggaggga ttagaggtag ggggcttttg agttacctgt
ttggagatgg 2353

agaaggagag aggagagacc aagaggagaa ggaggaagga gaggagagga
gaggagagga 2413

gaggagagga gaggagagga gaggagagga gaggagagga tgccgtgagg
ggagagggac 2473

catgagcctg tggccaggag aaacagcaag tatctgggggt aactgggtga
ggaggtggcc 2533

aggccagcag ttagaagagt agattagggg tgacctccag tatttgtcaa
agccaattaa 2593

aataacaaaa aaaaaaaaaa agcggccgct ctaga
2628

<210> 4
<211> 529
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 4

Met Pro Arg Gly Pro Val Ala Ala Leu Leu Leu Leu Ile Leu His Gly
1 5 10 15

Ala Trp Ser Cys Leu Asp Leu Thr Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Trp Thr
20 25 30

1.1

Ile Thr Cys Val Leu Glu Thr Arg Ser Pro Asn Pro Ser Ile Leu Ser
35 40 45

Leu Thr Trp Gln Asp Glu Tyr Glu Glu Leu Gln Asp Gln Glu Thr Phe
50 55 60

Cys Ser Leu His Arg Ser Gly His Asn Thr Thr His Ile Trp Tyr Thr
65 70 75 80

Cys His Met Arg Leu Ser Gln Phe Leu Ser Asp Glu Val Phe Ile Val
85 90 95

Asn Val Thr Asp Gln Ser Gly Asn Asn Ser Gln Glu Cys Gly Ser Phe
100 105 110

Val Leu Ala Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro Leu Asn Val Thr Val
115 120 125

Ala Phe Ser Gly Arg Tyr Asp Ile Ser Trp Asp Ser Ala Tyr Asp Glu
130 135 140

Pro Ser Asn Tyr Val Leu Arg Gly Lys Leu Gln Tyr Glu Leu Gln Tyr
145 150 155 160

Arg Asn Leu Arg Asp Pro Tyr Ala Val Arg Pro Val Thr Lys Leu Ile
165 170 175

Ser Val Asp Ser Arg Asn Val Ser Leu Leu Pro Glu Glu Phe His Lys
180 185 190

Asp Ser Ser Tyr Gln Leu Gln Val Arg Ala Ala Pro Gln Pro Gly Thr
195 200 205

Ser Phe Arg Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro Val Ile Phe Gln
210 215 220

Thr Gln Ala Gly Glu Pro Glu Ala Gly Trp Asp Pro His Met Leu Leu
225 230 235 240

Leu Leu Ala Val Leu Ile Ile Val Leu Val Phe Met Gly Leu Lys Ile

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

11.

Thr Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ser Glu Ala Gly Ser Pro Pro
465 470 475 480

Gly Leu Asp Met Asp Thr Phe Asp Ser Gly Phe Ala Gly Ser Asp Cys
485 490 495

Gly Ser Pro Val Glu Thr Asp Glu Gly Pro Pro Arg Ser Tyr Leu Arg
500 505 510

Gln Trp Val Val Arg Thr Pro Pro Pro Val Asp Ser Gly Ala Gln Ser
515 520 525

Ser

<210> 5
<211> 354
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 5
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc ataactgggaa
cacctactac 180

aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcacogtctc gagt
354

<210> 6
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

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

)))

1 5 10 15

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 7
<211> 354
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 7
caggtgcagc tgcaggagtc tggccctggc ctggtgaagc cttccgagac
cctgtctctg 60

acctgtgccg tgteccggcta ctccatctcc tccggctact actggggctg
gatcagacag 120

cctcctggca agggcctgga gtggatcggc tccatctctc acaccggcaa
cacctactac 180

aacccccctc tgaagtccag agtgaccatc tccgtggaca cctccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctctgtgac cgctgccgat accgccgtgt actactgtgc
cagaggcggc 300

ggaatctcca gacctgagta ctggggccag ggcaccctgg tgaccgtgtc ctct
354

<210> 8
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 8

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
 50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 9
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 9

tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac
 agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
 gaagtcagga 120

caggcccccta tactttctct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

ttctctgggt ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc
tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg taactcccg gactccagtg gcaacccccca
tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgtttta
327

<210> 10

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 11

<211> 327

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

tcctctgagc tgacccagga tcctgctgtg tctgtggccc tgggccagac
cgtcaggatc 60

acctgccagg gcgatagcct gagaacctac tacgcctcct ggtatcagca
gaagcctgga 120

caggccccctg tgctgggtgat ctacggcaag cacaagaggc catccggcat
ccctgacaga 180

ttctccggct cctcctctgg caataccgcc tccctgacca tcaccggcgc
tcaggccgag 240

gacgaggccg actactactg taactcccgg gactcttcgg gcaaccctca
cgtgctgttt 300

ggcggcggaa cccagctgac cgtgcta
327

<210> 12

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 13
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> artificial

<220>
 <223> H3 VH

<400> 13
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
 cctgtccctc 60
 acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actggggctg
 gatccggcag 120
 cccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
 cacctactac 180
 aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
 ccagttctcc 240
 ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
 gcgattcatg 300
 ggggtcggcc gcccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagt
 354

<210> 14
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>
 <223> H3 VH

<400> 14

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
 50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Met Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 15
<211> 354
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> H4 VH

<400> 15
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga agggggttga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgatggctc 300

gggttcggcc gcccgagta ctggggcaaaa ggcacccctgg tcaccgtctc gagt
354

<210> 16
<211> 118
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> H4 VH

<400> 16

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Leu Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 17
<211> 354
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> H5 VH

<400> 17
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
cctgtccctc 60

accgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccccagga agggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aacccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

11A

ctgaaactga gctctgtgac cgcgcagac acggcgtgt attactgtgc
gcgattcttg 300

ggcttcggcc ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagt
354

<210> 18
<211> 118
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> H5 VH

<400> 18

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Leu Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 354
<212> DNA
<213> artificial

<220>

<223> H6 VH

<400> 19

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc ataactggaa
cacctactac 180

aacccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgattcttc 300

ggcttcggcc gcccgagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagt
354

<210> 20

<211> 118

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> H6 VH

<400> 20

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

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

۱۲.

85

90

95

Ala Arg Phe Phe Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21
<211> 327
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L1 VL

<400> 21
tcttctgagc tgactcagga cctcctgtg tctgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggccccta tactttctct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc
tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg tgcgtcccgg tcggtgagcg gcaaccccca
tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgtttla
327

<210> 22
<211> 109
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L1 VL

<400> 22

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala

20

25

30

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Arg Ser Val Ser Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 23
<211> 327
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L2 VL

<400> 23
tcttctgagc tgactcagga cctctctgtg tctgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggccctta tactttctct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

ttctctggct ccacctcagg agacacagct tcttgacca tcaactggggc
tcaggcgga 240

gacgaggctg actattactg tgtcgcccggtcgggtgtgg gcaacccccca
tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgtttta
327

<210> 24
<211> 109
<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> L2 VL

<400> 24

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ser Val Val Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 25

<211> 327

<212> DNA

<213> artificial

<220>

<223> L3 VL

<400> 25

tcttctgagc tgactcagga cctcctgtg tctgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggcccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

۱۲۳

ttctctgggt ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc
tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg tgtcagcagg gcgggtgggtg gcaaccccca
tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgtttta
327

<210> 26
<211> 109
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L3 VL

<400> 26

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ser Arg Ala Val Val Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 27
<211> 327
<212> DNA
<213> Artificial

<220>

<223> L4 VL

<400> 27

tcttctgagc tgactcagga cctctctgtg tctgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggcccccta tactttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

tctctgtggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc
tcaggcggaa 240

gaagaggctg actattactg tagcaccgc agcagcaagg gcaaccccca
tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgtttta
327

<210> 28

<211> 109

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> L4 VL

<400> 28

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Arg Ser Ser Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 29
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> artificial

<220>
 <223> L5 VL

<400> 29
 tctttctgagc tgactcagga cctctctgtg tctgtggcct tgggacagac
 agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
 gaagtcagga 120

caggcccccta tactttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
 cccagaccgc 180

ttctctgggt ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcactggggc
 tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg tgccagcagg tcctccaagg gcaacccccca
 tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgtttta
 327

<210> 30
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>
 <223> L5 VL

<400> 30

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Arg Ser Ser Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 31
<211> 327
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L6 VL

<400> 31
tcttctgagc tgactcagga ccctctgtg tctgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcactggggc
tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg tatgagcagg agcatctggg gcaaccccca
tgttctgttc 300

ggcggaggga ccagctcac cgtttta
327

<210> 32
<211> 109
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L6 VL

<400> 32

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Met Ser Arg Ser Ile Trp Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 33

<211> 327

<212> DNA

<213> artificial

<220>

<223> L8 VL

<400> 33

tcttctgagc tgactcagga cctcctgtg tctgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggcccccta tactttctct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc
tcaggcgga 240

gacgaggctg actattactg taccacgcgc tccacccagg gcaacccccca
tgttctgttc 300

12A

ggcggaggga cccagctcac cgtttta
327

<210> 34
<211> 109
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L8 VL

<400> 34

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

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

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

Gly	Lys	His	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55					60				

Thr	Ser	Gly	Asp	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala	Gln	Ala	Glu
65					70					75					80

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

His	Val	Leu	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Gln	Leu	Thr	Val	Leu
				100				105				

<210> 35
<211> 327
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L9 VL

<400> 35

tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

2987

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggcccccta tactttctct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcactggggc
tcaggcggaa 240

gaagaggctg actattactg tgtcgccagg tccaacaagg gcaaccccca
tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgttttta
327

<210> 36
<211> 109
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L9 VL

<400> 36

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

۱۳.

<210> 37
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> artificial

<220>
 <223> L10 VL

<400> 37
 tcttctgagc tgactcagga cctcctgtg tctgtggcct tgggacagac
 agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
 gaagtcagga 120

caggccccta tactttctct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
 cccagaccgc 180

ttctctggct ccacctcagg agacacagct tcttgacca tcaactggggc
 tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg tatcagccgg tcgatctacg gcaaccccca
 tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgttttta
 327

<210> 38
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>
 <223> L10 VL

<400> 38

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

131

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ile Ser Arg Ser Ile Tyr Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 39
<211> 327
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L11 VL

<400> 39
tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggcccccta tactttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

ttctctgggt ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc
tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg ttcttcccgc tcccgccacg gcaaccccga
tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgttttta
327

<210> 40
<211> 109
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L11 VL

<400> 40

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Ser Arg His Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 41
<211> 327
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L12 VL

<400> 41
tcttctgagc tgactcagga ccttcctgtg tctgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggcccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

ttctctggct ccacctcagg agacacagct tcttgacca tcaactggggc
tcaggcgga 240

gacgaggctg actattactg tgtcgcgagg gggacgaggg gcaacccccca
tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgttttta
327

<210> 42
<211> 109

<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L12 VL

<400> 42

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Gly Thr Arg Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 43
<211> 327
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L13 VL

<400> 43

tcttctgagc tgactcagga cctcctgtg tctgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggccccta tactttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

ttctctgggt ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc
tcaggcggaa 240

gacgaggetg actattactg tgtcaccgcg aaccgctacg gcaacccccca
tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgtttta
327

<210> 44
<211> 109
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L13 VL

<400> 44

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Asn Arg Tyr Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 45
<211> 327
<212> DNA
<213> artificial

<220>

<223> L14 VL

<400> 45

tcttctgagc tgactcagga cctctctgtg tctgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggccocta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

ttctctgggt ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc
tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg tatggcgagg tcgaggaagg gcaacccccca
tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgtttta
327

<210> 46

<211> 109

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> L14 VL

<400> 46

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Met Ala Arg Ser Arg Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 47
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> artificial

<220>
 <223> L15 VL

<400> 47
 tctttctgagc tgactcagga cctcctgtg tctgtggcct tgggacagac
 agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
 gaagtcagga 120

caggccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
 cccagaccgc 180

ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc
 tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg ttccaccgc gccatccacg gcaaccccca
 tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgtttta
 327

<210> 48
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>
 <223> L15 VL

<400> 48

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Arg Ala Ile His Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 49
<211> 327
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L16 VL

<400> 49
tcttctgagc tgactcagga cctcctgtg tctgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggccccta tactttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc
tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg tgtgacgagg agcgcgaagg gcaacccccca
tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgttttta
327

<210> 50
<211> 109
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L16 VL

<400> 50

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

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

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 51
<211> 327
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L17 VL

<400> 51
tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggccccta tactttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

ttctctgggt ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc
tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg tagcacgagg tcgaggaagg gcaacccccca
tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgtttta
327

<210> 52
<211> 109
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L17 VL

<400> 52

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Arg Ser Arg Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 53
<211> 327
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L18 VL

<400> 53

tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

١٤.

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggcccccta tactttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcactggggc
tcaggcggaa 240

gaagaggctg actattactg tgtcacgagg agcgtgaagg gcaaccccca
tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgtttta
327

<210> 54
<211> 109
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L18 VL

<400> 54

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

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

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 55
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> artificial

<220>
 <223> L19 VL

<400> 55
 tcttctgagc tgactcagga ccttcctgtg tctgtggcct tgggacagac
 agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
 gaagtcagga 120

caggcccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
 ccagaccgc 180

ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc
 tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg tgtcgcgcgg gcggtgaggg gcaaccccca
 tgttctgttc 300

ggcggaggga ccagctcac cgtttta
 327

<210> 56
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>
 <223> L19 VL

<400> 56

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ala Val Arg Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 57
<211> 327
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L20 VL

<400> 57
tcttctgagc tgactcagga cctcctgtg tctgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggcccccta tactttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc
tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg tgtctccgc agcgcggaagg gcaacccccca
tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgttttta
327

<210> 58
<211> 109
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L20 VL

<400> 58

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

143

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ser Arg Ser Ala Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 59
<211> 327
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L21 VL

<400> 59
tcttctgagc tgactcagga cctcctgtg tctgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggccccta tacttctcct ctatggtaaa caciaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc
tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattaactg tgccacccgg gcgggtccggg gcaacccccca
tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgtttta
327

<210> 60
<211> 109

<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L21 VL

<400> 60

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Arg Ala Val Arg Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 61
<211> 327
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L23 VL

<400> 61

tcttctgagc tgactcagga cctctctgtg tctgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggcccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

ttctctggct ccacctcagg agacacagct tcttgacca tcactggggc
tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg ttcggcgagg tgggtgaggg gcaacccccca
tggtctgttc 300

ggcggagggga cccagctcac cgtttta
327

<210> 62
<211> 109
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L23 VL

<400> 62

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Arg Ser Val Arg Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 63
<211> 327
<212> DNA
<213> artificial

<220>

<223> L24 VL

<400> 63

tcttctgagc tgactcagga cctcctgtg totgtggcct tgggacagac
agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
gaagtcagga 120

caggcccccta taattctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
cccagaccgc 180

ttctctgggt ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc
tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg tatcgccagg agcaacaagg gcaacccccca
tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgtttta
327

<210> 64

<211> 109

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> L24 VL

<400> 64

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ile Ala Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 65
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> artificial

<220>
 <223> L25 VL

<400> 65
 tcttctgagc tgactcagga cctcctgtg tctgtggcct tgggacagac
 agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca
 gaagtcagga 120

caggccccta tactttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat
 ccagaccgc 180

ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc
 tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg tacgacgcgg agcaacaagg gcaacccccca
 tgttctgttc 300

ggcggaggga cccagctcac cgtttta
 327

<210> 66
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>
 <223> L25 VL

<400> 66

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

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

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

14A

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Thr Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 67

<211> 1401

<212> DNA

<213> artificial

<220>

<223> VH4 heavy chain

<400> 67

atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
gcactctcag 60

gtgcagctgc aggagtctgg ccttggcctg gtgaagcctt ccgagaccct
gtctctgacc 120

tgtgccgtgt ccggctactc catctctctc ggctactact ggggctggat
cagacagcct 180

cctggcaagg gcctggagtg gatcggctcc atctctcaca ccggcaacac
ctactacaac 240

ccccctctga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca
gttctccctg 300

aagctgtcct ctgtgaccgc tgccgatacc gccgtgtact actgtgccag
atggctcggg 360

ttcggccgcc cggagtactg gggcaaaggc accctgggtga ccgtgtcctc
tgccctccacc 420

aagggcccat cggctctccc cctggcacc cctctccaaga gcacctctgg
gggcacagcg 480

gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc
gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc cggctgtcc tacagtcttc
aggactctac 600

tccctcagca gcggtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac
ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc
caaatcttgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgcgggggc
accgtcagtc 780

ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc
tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg
gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa
cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa
ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc
caaagccaaa 1080

ggtcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga
gatgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat
cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt
gctggactcc 1260

gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg
gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac
gcagaagagc 1380

ctctccctgt ccccggttaa a
1401

<210> 68
<211> 467
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> VH4 heavy chain

10.

<400> 68

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

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Pro Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Leu Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly
115 120 125

Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 245 250 255

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460

Pro Gly Lys
 465

<210> 69
 <211> 1401
 <212> DNA
 <213> artificial

<220>
 <223> VH5 heavy chain

<400> 69
 atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
 gcactctcag 60

gtgcagctgc aggagtctgg ccctggcctg gtgaagcctt ccgagaccct
 gtctctgacc 120

tgtgccgtgt ccggtacttc catctctctc ggctactact ggggctggat
 cagacagcct 180

cctggcaagg gcctggagtg gatcggtctc atctctcaca ccggcaacac
 ctactacaac 240

ccccctctga agtccagagt gaccatctcc glggacacct ccaagaacca
 gttctccctg 300

aagctgtcct ctgtgaccgc tgccgatacc gccgtgtact actgtgccag
 attcttgggc 360

ttcggccggc cggagtactg gggcaaaggc accctygtga ccgtgtcctc
 tgctccacc 420

aagggcccat cggctcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg
 gggcacagcg 480

gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc
 gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggtgtctc tacagtcctc
 aggactctac 600

tccctcagca gcgtaggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac
ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc
caaattctgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgcccc gcacctgaag ccgcgggggc
accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc
tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg
gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa
cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa
ggagtacaag 1020

tgcaaggctc ccaacaaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc
caaagccaaa 1080

ggtcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga
gatgaccaag 1140

aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat
cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt
gctggactcc 1260

gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg
gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac
gcagaagagc 1380

ctctccctgt ccccggttaa a
1401

<210> 70
<211> 467
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> VH5 heavy chain

<400> 70

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

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

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
245 250 255

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

435

440

445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460

Pro Gly Lys
 465

<210> 71
 <211> 1401
 <212> DNA
 <213> artificial

<220>
 <223> VH6 heavy chain

<400> 71
 atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
 gcactctcag 60
 gtgcagctgc aggagtctgg ccctggcctg gtgaagcctt ccgagaccct
 gtctctgacc 120
 tgtgcctgtt ccggctactc catctcctcc ggctactact ggggctggat
 cagacagcct 180
 cctggcaagg gcctggagtg gatcggctcc atctctcaca ccggcaaac
 ctactacaac 240
 cccctctga agtcagagt gaccatctcc gtggacaact ccaagaacca
 gttctccctg 300
 aagctgtcct ctgtgaccgc tgccgatacc gccgtgtact actgtgccag
 attcttcggc 360
 ttccggccgc ccgagtactg gggcaaaggc accctgggtga ccgtgtcctc
 tgctccacc 420
 aagggcccat cggctcttccc cctggcaccc tcttccaaga gcacctctgg
 gggcacagcg 480
 gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc
 gtggaactca 540
 ggcgccttga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc
 aggactctac 600
 tccttcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac
 ctacatctgc 660

157

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc
caaattctgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgcccc gcacctgaag ccgcgggggc
accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc
tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg
gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa
cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa
ggagtacaag 1020

tgcaagggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc
caaagccaaa 1080

ggtcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga
gatgaccaag 1140

aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat
cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt
gctggactcc 1260

gaaggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcagggtg
gcagcagggg 1320

aacgttttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac
gcagaagagc 1380

ctctccctgt ccccggttaa a
1401

<210> 72
<211> 467
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> VH6 heavy chain

<400> 72

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

10A

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Pro Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Phe Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly
115 120 125

Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235 240

2927

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 245 250 255

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445

17.

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys
465

<210> 73
<211> 702
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> VL3 light chain

<400> 73
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
gcactcttcc 60

tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccttg gccagaccgt
caggatcacc 120

tgccagggcg atagcctgag aacctaactac gcctcctggg atcagcagaa
gcctggacag 180

gccctgtgc tggatgata cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc
tgacagattc 240

tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca
ggcggaagac 300

gaggctgact attactgtgt cagcagggcg gtggtgggca acccccatgt
tctgttcggc 360

ggagggaccc agctcacctt ttaggtcag cccaaggctg cccctcggg
cactctgttc 420

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct
cataagtgc 480

ttctaccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt
caaggcggga 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag
cagctatctg 600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt
cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggccctt acagaatgtt ca
702

<210> 74
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>
 <223> VL3 light chain

<400> 74

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

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
 20 25 30

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

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

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
 85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ser Arg Ala Val Val
 100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
 165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 75
<211> 702
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> VL11 light chain

<400> 75
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
gcactcttcc 60

tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt
caggatcacc 120

tgccaggggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggg atcagcagaa
gcctggacag 180

gcccctgtgc tgggtgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc
tgacagattc 240

tcgggtcct cctctggcaa tacgcctcc ctgaccatca ctggggctca
ggcggaagac 300

gaggctgact attactgttc ctcccgtcc cgcacaggca acccccatgt
tctgttcggc 360

ggagggaccc agctcacctg tttaggtcag cccaaggctg cccctcggg
cactctgttc 420

cgcctctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct
cataagtgc 480

ttctaccgg gagcgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagcccggt
caaggcgga 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag
cagctatctg 600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt
cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatggt ca
702

<210> 76
<211> 234
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> VL11 light chain

<400> 76

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

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

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

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

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Ser Arg His
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
 165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 225 230

<210> 77
 <211> 702
 <212> DNA
 <213> artificial

<220>
 <223> VL13 light chain

<400> 77
 atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
 gcactcttcc 60

tctgagctga cccaggatcc tgcgtgtgtct gtggccctgg gccagaccgt
 caggatcacc 120

tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggg atcagcagaa
 gcctggacag 180

gcccctgtgc tgggtgatcta cggcaagcac aagaggccat cggcatccc
 tgacagattc 240

tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca
 ggcggaagac 300

gaggctgact attactgtgt caccgcgaac cgctacggca acccccatgt
 tctgttcggc 360

ggagggaccc agctcaccgt tttagggtcag cccaaggctg ccccctcggg
 cactctgttc 420

cgcgcctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct
cataagtga 480

ttctaccgg gagcgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt
caaggcggga 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaaga aacaacaagt acgcggccag
cagctatctg 600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt
cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca
702

<210> 78
<211> 234
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> VL13 light chain

<400> 78

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

Ala	His	Ser	Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Val	Ser	Val	Ala
			20					25					30		

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

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

Val	Ile	Tyr	Gly	Lys	His	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe
65					70					75					80

Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala
				85					90					95	

Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Val	Thr	Arg	Asn	Arg	Tyr
			100					105						110	

177

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 79
<211> 702
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> VL14 light chain

<400> 79
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
gcactcttcc 60

tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt
caggatcacc 120

tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggg atcagcagaa
gcctggacag 180

gccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc
tgacagattc 240

tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca
ggcgggaagac 300

gaggctgact attactgtat ggcgaggtcg aggaagggca acccccatgt
tctgttcggc 360

ggagggaccc agctcaccgt tttagggtcag cccaaggctg cccctcgggt
cactctgttc 420

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct
cataagtga 480

ttctaccggg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt
caaggcggga 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaaga aacaacaagt acgcggccag
cagctatctg 600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt
cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca
702

<210> 80
<211> 234
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> VL14 light chain

<400> 80

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

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

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

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

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

17A

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Met Ala Arg Ser Arg Lys
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 81
<211> 702
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> VL17 light chain

<400> 81
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
gcactcttcc 60

tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccag
aatcctgacc 120

tgccaggggc atagcctgag aacctactac gcctcctggc atcagcagaa
gcctggacag 180

gcccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc
tgacagattc 240

tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca
ggcggaagac 300

gaggctgact attactgtag cacgaggctc aggaaggcca acccccatgt
tctgttcggc 360

ggagggaccc agctcacctt tttaggctcag cccaaggctg ccccctcggc
cactctgttc 420

cgcctcctct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct
cataagtgc 480

ttctaccggg gagcctgtgc agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt
caaggcggga 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag
cagctatctg 600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt
cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca
702

<210> 82
<211> 234
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> VL17 light chain

<400> 82

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

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

Leu Gly Gln Thr Arg Ile Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr
35 40 45

17.

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

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Arg Ser Arg Lys
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 83
<211> 702
<212> DNA
<213> artificial

<220>

<223> VL23 light chain

<400> 83

atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
gcactcttcc 60

tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt
caggatcacc 120

tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggt atcagcagaa
gcctggacag 180

gcccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc
tgacagattc 240

tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca
ggcggaagac 300

gaggctgacl attactgttc ggcgcggcgc gtagggggca acccccatgt
tctgttcggc 360

ggagggaccc agctcaccgt tttaggtcag cccaaggctg cccctcgggt
cactctgttc 420

ccgcctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct
cataagtgac 480

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt
caaggcggga 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag
cagctatctg 600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt
cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca
702

<210> 84

<211> 234

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> VL23 light chain

<400> 84

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

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

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

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

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Arg Ser Val Arg
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 85
<211> 702
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> VL24 light chain

<400> 85
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
gcactcttcc 60

tcctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt
caggatcacc 120

tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggt atcagcagaa
gcctggacag 180

gcccctgtgc tggatgatca cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc
tgacagattc 240

tcgggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca
ggcgggaagac 300

gaggctgact attactgtat cgccaggagc aacaagggca acccccatgt
ctgttcggc 360

ggagggaccc agctcaccgt tttaggtcag cccaaggctg ccccctcgg
cactctgttc 420

ccgcccctct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct
cataagtgac 480

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt
caaggcggga 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcgccag
cagctatctg 600

agcctgaagc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt
cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatggt ca
702

<210> 86
<211> 234
<212> PRT
<213> artificial

<220>

<223> VL24 light chain

<400> 86

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

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

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

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

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ile Ala Arg Ser Asn Lys
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 225 230

<210> 87
 <211> 1401
 <212> DNA
 <213> artificial

<220>
 <223> VHPTM heavy chain with signal sequence

<400> 87
 atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
 gcactctcag 60

gtgcagctgc aggagtctgg ccctggcctg gtgaagcctt ccgagaccct
 gtctctgacc 120

tgtgccgtgt ccggctactc catctcctcc ggctactact ggggctggat
 cagacagcct 180

cctggcaagg gcctggagtg gatcggtccc atctctcaca ccggcaaac
 ctactacaac 240

ccccctctga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca
 gttctccctg 300

aagctgtcct ctgtgaccgc tgccgatacc gccgtgtact actgtgccag
 aggcggcgga 360

atctccagac ctgagtactg gggccagggc accctgggtga ccgtgtcctc
 tgctccacc 420

aagggcccat cggctcttccc cctggcaccc tctccaaga gcacctctgg
 gggcacagcg 480

gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc
 gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtctc
 aggactctac 600

tcctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac
 ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc
caaattcttgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgcccga gcacctgaag ccgcgggggc
accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc
tgaggtcaca 840

tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg
gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcggggagg agcagtacaa
cagcacgtac 960

cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa
ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc
caaagccaaa 1080

ggtcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga
gatgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat
cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt
gctggactcc 1260

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcagggtg
gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac
gcagaagagc 1380

ctctccctgt ccccggttaa a
1401

<210> 88
<211> 467
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> VHPTM heavy chain with signal sequence

<400> 88

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

177

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Pro Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly
115 120 125

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235 240

11A

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
245 250 255

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460

Pro Gly Lys
 465

<210> 89
 <211> 1401
 <212> DNA
 <213> artificial

<220>
 <223> VHPDM heavy chain with signal sequence

<400> 89
 atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
 gcactctcag 60

gtgcagctgc aggagtctgg ccttggcctg gtgaagcctt ccgagaccct
 gtctctgacc 120

tgtgccgtgt ccggtacttc catctctctc ggctactact ggggctggat
 cagacagcct 180

cctggcaagg gcctggagtg gatcggctcc atctctcaca ccggcaaac
 ctactacaac 240

ccccctctga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca
 gttctccctg 300

aagctgtcct ctgtgaccgc tgccgatacc gccgtgtact actgtgccag
 aggcggcgga 360

atctccagac ctgagtactg gggccagggc accctgggtga ccgtgtcttc
 tgccctccacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tctccaaga gcacctctgg
 gggcacagcg 480

gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc
 gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc
 aggactctac 600

tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac
 ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc
 caaatcttgt 720

1A.

gacaaaactc acacatgccc accgtgcccga gcacctgaag ccttgggggc
accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc
tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg
gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa
cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgctcctgcac caggactggc tgaatggcaa
ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc
caaagccaaa 1080

ggtcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga
gatgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat
cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgccctccgt
gctggactcc 1260

gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg
gcagcagggg 1320

aacgtctttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac
gcagaagagc 1380

ctctccctgt ccccggttaa a
1401

<210> 90

<211> 467

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> VHPDM heavy chain with signal sequence

<400> 90

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

Ala	His	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys
			20					25					30		

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

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

Pro Gly Lys
465

<210> 91
<211> 1401
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> VH3TM heavy chain with signal sequence

<400> 91
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
gcactctcag 60

gtgcagctgc aggagtctgg ccctggcctg gtgaagcctt ccgagaccct
gtctctgacc 120

tgtgcctgtg ccggtacttc catctctctc ggctactact ggggctggat
cagacagcct 180

cctggcaagg gcctggagtg gatcggtctc atctctcaca ccggcaaacac
ctactacaac 240

ccccctctga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca
gttctccctg 300

aagctgtcct ctgtgaccgc tgccgatacc gccgtgtact actgtgccag
attcatgggg 360

ttcggccgcc cggagtactg gggccagggc accctgggtga ccgtgtcctc
tgctccacc 420

aagggcccat cggctcttccc cctggcaccc tctccaaga gcacctctgg
gggcacagcg 480

gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc ccggaaccgg tgacgggtgtc
gtggaactca 540

ggcgccttga ccagcggcgt gcacaccttc ccggtgttcc tacagtcttc
aggactctac 600

tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac
ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc
caaattctgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgcccga gcacctgaag ccgcgggggc
accgtcagtc 780

tctctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc
tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg
gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa
cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa
ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc
caaagccaaa 1080

ggtcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga
gatgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat
cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctccctg
gctggactcc 1260

gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg
gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac
gcagaagagc 1380

ctctccctgt ccccggttaa a
1401

<210> 92

<211> 467

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> VH3DM heavy chain with signal sequence

<400> 92

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

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Pro Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Met Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly
115 120 125

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Leu Gly
245 250 255

1A7

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys
465

2987

<210> 93
 <211> 1401
 <212> DNA
 <213> artificial

<220>

<223> VH3DM heavy chain with signal sequence

<400> 93

atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
 gcactctcag 60

gtgcagctgc aggagtctgg cctggcctg gtgaagcctt ccgagaccct
 gtctctgacc 120

tgtgccgtgt ccggctactc catctctctc ggctactact ggggctggat
 cagacagcct 180

cctggcaagg gcctggagtg gatcggctcc atctctcaca ccggcaaac
 ctactacaac 240

ccccctctga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca
 gttctccctg 300

aagctgtcct ctgtgaccgc tgccgatacc gccgtgtact actgtgccag
 attcatgggg 360

ttcggccgcc cggagtactg gggccagggc accctgggtga ccgtgtcctc
 tgctccacc 420

aagggcccat cggctcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg
 gggcacagcg 480

gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc ccggaacogg tgacgggtgtc
 gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtctc
 aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac
 ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc
 caaatcttgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaag ccctgggggc
 accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc
 tgaggtcaca 840

YAA

tgcggtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg
gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa
cagcacgtac 960

cgtgtgggtca ggcctctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa
ggagtacaag 1020

tgcaagggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc
caaagccaaa 1080

ggtcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga
gatgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat
cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccg
gctggactcc 1260

gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg
gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac
gcagaagagc 1380

ctctccctgt ccccggttaa a
1401

<210> 94

<211> 467

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> VH3TM heavy chain with signal sequence

<400> 94

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

Ala	His	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys
			20					25					30		

Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Tyr	Ser	Ile
		35					40					45			

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

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

19.

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys
465

<210> 95

<211> 702

<212> DNA

<213> artificial

<220>

<223> VL2 light chain with signal sequence

<400> 95

atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
gcactcttcc 60

tctgagctga cccaggatcc tgcgtgtgtct gtggccctgg gccagaccgt
caggatcacc 120

tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggg atcagcagaa
gcctggacag 180

gcccctgtgc tgggtgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc
tgacagattc 240

tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca
ggcgggaagac 300

gagggtgact attactgtgt cgcgccgtcg gtgggtggga acccccatgt
tctgttcggc 360

ggagggaccc agctcacctg tttaggctcag cccaaggctg cccctcgggt
cactctgttc 420

ccgcctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct
cataagtga 480

ttctacccgg gaggcgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt
caaggcggga 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag
cagctatctg 600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt
cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca
702

<210> 96

<211> 234

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> VL2 light chain with signal sequence

<400> 96

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

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

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

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

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ser Val Val
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val

210

215

220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 225 230

<210> 97

<211> 702

<212> DNA

<213> artificial

<220>

<223> VL6 light chain with signal sequence

<400> 97

atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
 gcactcttcc 60

tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt
 caggatcacc 120

tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggg atcagcagaa
 gcctggacag 180

gcccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc
 tgacagattc 240

tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca
 ggcggaagac 300

gaggctgact attactgtat gagcaggagc atctggggca acccccatgt
 tctgttcggc 360

ggagggaccc agctcacctg tttagggtcag cccaaggctg ccccctcggg
 cactctgttc 420

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct
 cataagtgc 480

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt
 caaggcgga 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag
 cagctatctg 600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt
 cagcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca
 702

<210> 98

<211> 234
 <212> PRT
 <213> artificial
 <220>
 <223> VL6 light chain with signal sequence
 <400> 98

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

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
 20 25 30

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

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

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
 85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Met Ser Arg Ser Ile Trp
 100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
 165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

180

185

190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 225 230

<210> 99
 <211> 702
 <212> DNA
 <213> artificial

<220>
 <223> VL9 light chain with signal sequence

<400> 99
 atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
 gcactcttcc 60

tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt
 caggatcacc 120

tgccaggcgc atagcctgag aacctactac gcctcctggg atcagcagaa
 gcctggacag 180

gccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc
 tgacagattc 240

tccggtcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca
 ggcggaagac 300

gaggctgact attactgtgt cgccaggtec aacaaggga acccccatgt
 tctgttcggc 360

ggagggaccc agctcaccgt ttaggtcag cccaaggctg cccctcggg
 cactctgttc 420

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct
 cataagtgc 480

ttctaccggg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt
 caaggcggga 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgaggccag
 cagctatctg 600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt
cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatggt ca
702

<210> 100

<211> 234

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> VL9 light chain with signal sequence

<400> 100

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

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

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

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

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ser Asn Lys
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

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

[illegible]

```
<210> 101
<211> 702
<212> DNA
<213> artificial
```

<220>
<223> VL16 light chain with signal sequence

```
<400> 101
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
gcactcttcc          60
```

tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt
caggatcacc 120

tgccagggcg atagcctgag aacctaactac gcctcctggg atcagcagaa
gcctggacag 180

gccctgtgc tggatgata cggcaagcac aagaggccat cggcatccc
tgacagattc 240

tccggctect cctctggcaa tacgcctcc ctgaccatca ctggggctca
ggcggaagac 300

gaggctgact attactgtgt gacgaggagc gcgaagggca acccccatgt
tctgttcggc 360

ggagggaacc agctcaccgt tttagggtcag cccaaggctg cccoctcggt
cactctgttc 420

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct
cataagtgc 480

ttctaccggg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt
caaggcggga 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaaga aacaacaagt acgcggccag
cagctatctg 600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt
cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggccctt acagaatgtt ca
702

<210> 102

<211> 234

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> VL16 light chain with signal sequence

<400> 102

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

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

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

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

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Ser Ala Lys
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 103
<211> 702
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> VL18 light chain with signal sequence

<400> 103
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
gcactcttcc 60

tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt
caggatcacc 120

tgccaggcgc atagcctgag aacctactac gcctcctggg atcagcagaa
gcctggacag 180

gcccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc
tgacagattc 240

Y..

tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca
ggcggaagac 300

gaggctgact attactgtgt caccgaggagc gtgaagggca acccccatgt
tctgttcggc 360

ggagggaccc agctcaccgt tttagggtcag cccaaggctg cccctcgggt
cactctgttc 420

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct
cataagtgaac 480

ttctaccggg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt
caaggcgga 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag
cagctatctg 600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt
cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca
702

<210> 104
<211> 234
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> VL18 light chain with signal sequence

<400> 104

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

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

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

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

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

٢.١

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Ser Val Lys
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 105
<211> 702
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> VL20 light chain with signal sequence

<400> 105
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
gcactcttcc 60

tctgagctga cccaggatcc tgcctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt
caggatcacc 120

tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggt atcagcagaa
gcctggacag 180

gccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc
tgacagattc 240

tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca
ggcggaagac 300

gaggtgact attactgtgt ctcccgcagc gcgaagggca acccccatgt
tctgttcggc 360

ggagggaccc agctcaccgt tttaggctcag cccaaggctg cccctcggg
cactctgttc 420

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggatgtgtct
cataagtgc 480

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt
caaggcgagg 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcgccag
cagctatctg 600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt
cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatggt ca
702

<210> 106
<211> 234
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> VL20 light chain with signal sequence
<400> 106

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

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

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

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

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ser Arg Ser Ala Lys
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 107
<211> 702
<212> DNA
<213> artificial

<220>

<223> VL25 light chain with signal sequence

<400> 107

atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc
gcactcttcc 60

tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt
caggatcacc 120

tgccagggcg atagcctgag aacctaactac gcctcctggt atcagcagaa
gcctggacag 180

gcccctgtgc tgggtgatcta cggcaagcac aagaggccat cgggcatccc
tgacagattc 240

tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca
ggcggaagac 300

gaggctgact attactgtac gacgcggagc aacaagggca acccccatgt
tctgttcggc 360

ggagggaacc agctcaccgt tttagggtcag cccaaggctg ccccctcggt
cactctgttc 420

cggccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct
cataagtga 480

ttctaccggg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt
caaggcgagg 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag
cagctatctg 600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt
cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatggt ca
702

<210> 108

<211> 234

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> VL25 light chain with signal sequence

<400> 108

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

٢٠٥

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

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

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

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Thr Arg Ser Asn Lys
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

2.7

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 109
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> H3 scFV

<400> 109
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga agggggttga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aacccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgattcatg 300

gggttcggcc gcccgagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggctccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtaact cccgggactc cagtggcaac ccccatgttc tggtcggcgg
agggaaccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 110

Y.Y

<211> 244
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>
 <223> H3 scFV

<400> 110

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
 50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Phe Met Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
 130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
 165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile

Y.A

180

185

190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser
210 215 220

Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 111
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> H4 scFV

<400> 111
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc ataactgggaa
cacctactac 180

aacccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgatggctc 300

gggttcggcc gcccgagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcggttcag gcggagggtg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

۲.۹

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtaact cccgggactc cagtggcaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggacccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 112
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> H4 scFV

<400> 112

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Leu Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

۲۹۴۶

۲۱.

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser
210 215 220

Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 113
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> H5 scFV

<400> 113
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgcgcgagac acggccgtgt attactgtgc
gcgattcttg 300

ggcttcggcc ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgtcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtaact cccgggactc cagtggcaac ccccatgttc tggtcggcgg
agggaccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 114
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> H5 scFV

<400> 114

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

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

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

Ile	Gly	Ser	Ile	Ser	His	Thr	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Pro	Leu
	50						55					60			

۲۱۲

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Leu Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser
210 215 220

Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 115
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

۲۹۴۶

<220>

<223> H6 scFv

<400> 115

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga ctccggagac
cctgtccctc 60

acctgcgcctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga agggggttga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aacccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgattcttc 300

ggcttcggcc gcccgagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcggttcag gcggagggtg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtaact cccgggactc cagtggcaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggacccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 116

<211> 244

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> H6 scFv

<400> 116

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Phe Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser
210 215 220

Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 117
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L1 scFv

<400> 117
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga ctccggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aaccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgcgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgga cagacagtca cgtcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtgcgt cccggtcggt gagcggcaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggaccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 118
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L1 scFv

<400> 118

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser
210 215 220

Arg Ser Val Ser Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 119
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L2 scFv

<400> 119
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aacccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcgggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgtcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtgtcg cccggtcggt ggtgggcaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggaccag 720

ctcacggttt ta
732

<210> 120
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L2 scFv

<400> 120

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

۲۱۹

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala
210 215 220

Arg Ser Val Val Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 121
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L3 scFV

<400> 121
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtggttact actggggctg
gatccggcag 120

۲۹۴۶

٢٢.

ccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aaccgcccc tcaagagtog cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggcggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt gcccttggga cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttctct gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtgtca gcaggggcggg ggtgggcaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggacccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 122
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L3 scFv

<400> 122

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

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

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

۲۲۱

35

40

45

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ser
210 215 220

Arg Ala Val Val Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

۲۹۴۶

<210> 123
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> artificial

<220>
 <223> L4 scFv

<400> 123
 cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
 cctgtccctc 60
 acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
 gatccggcag 120
 cccccaggga agggggttga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
 cacctactac 180
 aacccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
 ccagttctcc 240
 ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
 gcgagggtggg 300
 ggaattagca ggcgggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
 gagtggaggc 360
 ggcggttcag gcggagggtg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc
 tgagctgact 420
 caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg
 ccaaggagac 480
 agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
 ccctatactt 540
 ctctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
 tggtccacc 600
 tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
 ggctgactat 660
 tactgtagca ccgcagcag caagggaac ccccatgttc tgttcggcgg
 agggacccag 720
 ctcaccgttt ta
 732

<210> 124
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>

<223> L4 scFv

<400> 124

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr
210 215 220

Arg Ser Ser Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 125
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L5 scFv

<400> 125
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga ctccggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcacogtctc
gagtggaggc 360

ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgottctc
tggtccacc 600

۲۲۵

tcaggagaca cagcttccctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtgcca gcaggtcctc caagggaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggacccag 720

ctcacccgttt ta
732

<210> 126
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L5 scFv

<400> 126

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro

۲۹۴۶

130

135

140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser
210 215 220

Arg Ser Ser Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 127
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L6 scFv

<400> 127
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga ctcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga agggggttga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aaccgcgccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgagggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcgggttcag ggcggaggtgg ctctggcggc ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtatga gcaggagcat ctggggcaac ccccatgttc tggtcggcgg
agggaccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 128
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L6 scFv

<400> 128

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

۲۲۸

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Met Ser
210 215 220

Arg Ser Ile Trp Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 129
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L8 scFv

۲۹۴۷

۲۲۹

<400> 129
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga ctccggagac
cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120
ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180
aaccgccccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240
ctgaaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgagggtgg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggg 360
ggcggttcag gcgagggtgg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgga cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggg
ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660
tactgtacca cgcgtccac ccagggaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggaaccag 720
ctcaccgttt ta
732

<210> 130
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L8 scFv

<400> 130

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

۲۹۴۶

۲۳.

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Thr
210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 131
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L9 scFv

<400> 131
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aaccgcggcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcgggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtgtcg ccaggtccaa caagggcaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggaaccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 132
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>
 <223> L9 scFv

<400> 132

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
 50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
 130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
 165 170 175

۲۲۲

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala
210 215 220

Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 133
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L10 scFv

<400> 133
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga ctccggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga agggggttga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

۲۹۴۶

۲۳۴

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtatca gccggtcgat ctacggcaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggacccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 134
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L10 scFv

<400> 134

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

۲۹۴۶

۲۳۵

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ile Ser
210 215 220

Arg Ser Ile Tyr Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 135
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L11 scFv

<400> 135
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga ctgcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

۲۹۴۶

aaccgcgccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcgggttcag gcggaggtgg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccctggga cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttctct gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgttctt cccgctcccg ccacggcaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggaaccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 136
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L11 scFv

<400> 136

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

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

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

۲۳۷

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser
210 215 220

Arg Ser Arg His Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 137

<211> 732

۲۳۸

<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L12 scFv

<400> 137
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aaccgcgcgc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgagg cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggctccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtgtcg cgagggggac gaggggcaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggacccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 138
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L12 scFv

۲۹۴۶

<400> 138

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

٢٤٠

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala
210 215 220

Arg Gly Thr Arg Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 139
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L13 scFv

<400> 139
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga ctccggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aaccgcggcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgga cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctgggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgtttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

٢٩٤٦

٢٤١

tactgtgtca ccgcgaaccg ctacggcaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggacccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 140
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L13 scFv

<400> 140

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

٢٩٤٦

٢٤٢

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr
210 215 220

Arg Asn Arg Tyr Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 141
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L14 scFv

<400> 141
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga ctcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aaccgcggcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

٢٩٤٦

ggcgggttcag gcggagggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgtcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctgggtac cagcagaagt caggacaggg
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggctccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtatgg cgagggtcgag gaagggcaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggaccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 142
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L14 scFv

<400> 142

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

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

୧୧୧

85

90

95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Met Ala
210 215 220

Arg Ser Arg Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 143
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L15 scFv

<400> 143
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
cctgtccctc 60

୧୧୧

୧୧୦

acctgogctg tctctgggta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aacccgcccc tcaagagtcg cgccaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgcgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcggttcag ggcgaggtgg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgttcca cccgcgccat ccacggcaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggaccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 144

<211> 244

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> L15 scFv

<400> 144

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

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

୧୧୧

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr
210 215 220

Arg Ala Ile His Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

୧୧୪

Leu Thr Val Leu

<210> 145

<211> 732

<212> DNA

<213> artificial

<220>

<223> L16 scFv

<400> 145

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga agggggttga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aaccgcgccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgcgcgagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgtcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtgtga cgaggagcgc gaagggaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggacccag 720

ctcaccgttt ta

732

<210> 146

୧୧୫

YEA

<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L16 scFv

<400> 146

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile

Y947

٢٤٩

180

185

190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr
210 215 220

Arg Ser Ala Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 147
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L17 scFv

<400> 147
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga ctccggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aacccgcccc tcaagagtcg cgccaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgga cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

٢٩٤٦

٢٥.

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtagca cgaggctcag gaagggcaac ccccatgttc tggtcggcgg
agggaccag 720

ctcacggttt ta
732

<210> 148
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L17 scFv

<400> 148

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr
210 215 220

Arg Ser Arg Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 149
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L18 scFv

<400> 149
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga agggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aaccggcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgcgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggccgaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgga cagacagtca cgtcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggtcagg cggaagacga
ggctgaclat 660

tactgtgtca cgaggagcgt gaagggcaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggaccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 150
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L18 scFv

<400> 150

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

۲۰۳

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr
210 215 220

Arg Ser Val Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 151
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>

<223> L19 scFv

<400> 151

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga ctccggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aaccgcgccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaaactga gctctgtgac cgcgcgagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcgggttcag gcggaggtgg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgagg cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtgtcg cgcgggcggt gaggggcaac ccccatgttc tggtcggcgg
agggacccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 152

<211> 244

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> L19 scFv

<400> 152

Yoo

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala
210 215 220

Y947

Arg Ala Val Arg Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

```
<210> 153
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial
```

<220>
<223> L20 scFv

```
<400> 153
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
cctgtccctc      60
```

acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtgggttact actgggggctg
gâtccggcag 120

ccccaggga aggggttggg gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aaccgcgcccc tcaagagtcg cgtaaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctctc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcacctggt tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcgggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc
tgacctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgga cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtgtct cccgcagcgc gaagggcaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggaccag 720

ctcacgcgttt ta
732

<210> 154
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L20 scFv

<400> 154

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Y0A

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ser
210 215 220

Arg Ser Ala Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 155
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L21 scFv

<400> 155
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga agggggttga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

Y9E7

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtag cagcagaagt caggacagga
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcaact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtgcaa ccggggcggt ccggggcaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggaaccag 720

ctcacggttt ta
732

<210> 156
<211> 244
<212> PR7
<213> artificial

<220>
<223> L21 scFv

<400> 156

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

٢٦.

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr
210 215 220

Arg Ala Val Arg Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 157
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L23 scFv

<400> 157
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggg aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aacccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgcgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtgagggc 360

ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccctggga cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctgggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggctccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgttcgg cgcggtcggg gaggggcaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggaccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 158
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L23 scFv

<400> 158

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

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

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

35

40

45

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala
210 215 220

Arg Ser Val Arg Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 159
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> artificial

<220>
 <223> L24 scFv

<400> 159
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga ctccggagac
 cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actggggctg
 gatccggcag 120

ccccaggggagggggttggga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
 cacctactac 180

aacccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
 ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
 gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
 gagtggaggc 360

ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc
 tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgga cagacagtca cgctcacatg
 ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtag cagcagaagt caggacaggc
 ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
 tggctccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga
 ggctgactat 660

tactgtatcg ccaggagcaa caagggaac ccccatgttc tgttcggcgg
 agggaccag 720

ctcacccgttt ta
 732

<210> 160
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>

<223> L24 scFv

<400> 160

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

270

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ile Ala
210 215 220

Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 161
<211> 732
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L25 scFv

<400> 161
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga ctcggagac
cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg
gatccggcag 120

ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa
cacctactac 180

aaccgcggcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa
ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc
gcgaggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc
gagtggaggc 360

ggcggttcag gcgaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc
tgagctgact 420

caggaccctc ctgtgtctgt ggcccttgga cagacagtca cgctcacatg
ccaaggagac 480

agcctcagaa cctattatgc aagctgggtac cagcagaagt caggacaggc
ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc
tggtccacc 600

2987

277

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcaact ggggctcagg cggaagacga
ggctgactat 660

tactgtacga cgcggagcaa caagggcaac ccccatgttc tgttcggcgg
agggaccag 720

ctcaccgttt ta
732

<210> 162
<211> 244
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L25 scFv

<400> 162

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro

2927

۲۶۷

130

135

140

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

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Thr
210 215 220

Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 163
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 163

Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly
1 5

<210> 164
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 164

Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 165

۲۹۴۶

۲۶۸

<211> 9
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> H3 heavy chain CDR3

<400> 165

Phe Met Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr
1 5

<210> 166
<211> 9
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> H4 heavy chain CDR3

<400> 166

Trp Leu Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr
1 5

<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> H5 heavy chain CDR3

<400> 167

Phe Leu Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr
1 5

<210> 168
<211> 9
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> H6 heavy chain CDR3

<400> 168

Phe Phe Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr
1 5

۲۹۴۶

279

<210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 169

Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr
1 5

<210> 170
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 170

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 171
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L1 light chain CDR3

<400> 171

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

<210> 172
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L2 light chain CDR3

<400> 172

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

<210> 173
<211> 12
<212> PRT

2947

۲۷.

<213> artificial

<220>

<223> L3 light chain CDR3

<400> 173

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

<210> 174

<211> 12

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> L4 light chain CDR3

<400> 174

Ser	Thr	Arg	Ser	Ser	Lys	Gly	Asn	Pro	His	Val	Leu
1				5					10		

<210> 175

<211> 12

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> L5 light chain CDR3

<400> 175

Ala	Ser	Arg	Ser	Ser	Lys	Gly	Asn	Pro	His	Val	Leu
1				5					10		

<210> 176

<211> 12

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> L6 light chain CDR3

<400> 176

Met	Ser	Arg	Ser	Ile	Trp	Gly	Asn	Pro	His	Val	Leu
1				5					10		

<210> 177

271

<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L8 light chain CDR3

<400> 177

Thr	Thr	Arg	Ser	Thr	Gln	Gly	Asn	Pro	His	Val	Leu
1				5					10		

<210> 178
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L9 light chain CDR3

<400> 178

Val	Ala	Arg	Ser	Asn	Lys	Gly	Asn	Pro	His	Val	Leu
1				5					10		

<210> 179
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L10 light chain CDR3

<400> 179

Ile	Ser	Arg	Ser	Ile	Tyr	Gly	Asn	Pro	His	Val	Leu
1				5					10		

<210> 180
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L11 light chain CDR3

<400> 180

Ser	Ser	Arg	Ser	Arg	His	Gly	Asn	Pro	His	Val	Leu
1				5					10		

2927

۲۷۲

<210> 181
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L12 light chain CDR3

<400> 181

Val	Ala	Arg	Gly	Thr	Arg	Gly	Asn	Pro	His	Val	Leu
1				5					10		

<210> 182
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L13 light chain CDR3

<400> 182

Val	Thr	Arg	Asn	Arg	Tyr	Gly	Asn	Pro	His	Val	Leu
1				5					10		

<210> 183
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L14 light chain CDR3

<400> 183

Met	Ala	Arg	Ser	Arg	Lys	Gly	Asn	Pro	His	Val	Leu
1				5					10		

<210> 184
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L15 light chain CDR3

<400> 184

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

۲۹۴۶

۲۷۲

1 5 10

<210> 185
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L16 light chain CDR3

<400> 185

Val Thr Arg Ser Ala Lys Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 186
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L17 light chain CDR3

<400> 186

Ser Thr Arg Ser Arg Lys Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 187
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L18 light chain CDR3

<400> 187

Val Thr Arg Ser Val Lys Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 188
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L19 light chain CDR3

<400> 188

۲۹۴۶

۲۷۴

Val Ala Arg Ala Val Arg Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 189
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L20 light chain CDR3

<400> 189

Val Ser Arg Ser Ala Lys Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 190
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L21 light chain CDR3

<400> 190

Ala Thr Arg Ala Val Arg Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 191
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L23 light chain CDR3

<400> 191

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

<210> 192
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L24 light chain CDR3

۲۹۴۶

295

<400> 192

Ile Ala Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 193

<211> 12

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> L25 light chain CDR3

<400> 193

Thr Thr Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 194

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 195

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 196

<211> 330

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> human IgG constant region TM

<400> 196

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

2967

٢٧٦

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

٢٩٤٦

۲۷۷

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

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

<210> 197
<211> 330
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> human IgG constant region DM

<400> 197

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

YVA

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

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

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

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

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

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

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

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

279

275

280

285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

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

<210> 198
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 198

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

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

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 199
<211> 100
<212> DNA
<213> Homo sapiens

2987

Y8.

<400> 199
gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgaggtggg
ggaattagca 60

ggccggagta ctggggcaaa ggcacccctgg tcaccgtctc
100

<210> 200
<211> 34
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 200

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr
20 25 30

Val Ser

<210> 201
<211> 60
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> H3B1 VH library

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> n is a, c, g, or t

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> n is a, c, g, or t

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(26)
<223> n is a, c, g, or t

<220>
<221> misc_feature

Y947

281

<222> (28)..(29)
<223> n is a, c, g, or t

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(32)
<223> n is a, c, g, or t

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(35)
<223> n is a, c, g, or t

<400> 201
cacataatga cacgcgctnn snnsnnsnns nnsnnsaggcc tcatgacccc
gtttccgtgg 60

<210> 202
<211> 20
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> H3B1 VH library

<400> 202

Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Gly	Gly	Ile	Ser	Arg	Pro	Glu	Tyr	Trp
1				5					10					15	

Gly	Lys	Gly	Thr
			20

<210> 203
<211> 56
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> H3B2 VH library

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> n is a, c, g, or t

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(24)
<223> n is a, c, g, or t

2987

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(27)
 <223> n is a, c, g, or t

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(30)
 <223> n is a, c, g, or t

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(33)
 <223> n is a, c, g, or t

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> n is a, c, g, or t

<400> 203
 gacacgcgct ccacccccctn nsnnnsnnnsnn snnsnnsacc ccgtttccgt gggacc
 56

<210> 204
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>
 <223> H3B2 VH library

<400> 204

Cys Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly
 1 5 10 15

Thr Leu

<210> 205
 <211> 85
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 205
 ggctgactat tactgtgaact cccgggactc cagtggcaac ccccatgttc
 tggtcggcgg 60

۲۸۲

agggacccag ctcaccgttt taagt
85

<210> 206
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 206

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

Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser
20 25

<210> 207
<211> 55
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L3B1 VL library

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> n is a, c, g, or t

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> n is a, c, g, or t

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(24)
<223> n is a, c, g, or t

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(27)
<223> n is a, c, g, or t

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(30)
<223> n is a, c, g, or t

<220>

۲۹۴۶

۲۸۴

<221> misc_feature
<222> (32)..(33)
<223> n is a, c, g, or t

<400> 207
ccgactgata atgacannsn nsnnnsnnnn snnsccgttg ggggtacaag acaag
55

<210> 208
<211> 18
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> L3B1 VL library

<400> 208

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

Leu Phe

<210> 209
<211> 59
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> L3B2 VL library

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(24)
<223> n is a, c, g, or t

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(27)
<223> n is a, c, g, or t

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(30)
<223> n is a, c, g, or t

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(33)

۲۹۴۶

280

<223> n is a, c, g, or t

<220>

<221> misc_feature

<222> (35)..(36)

<223> n is a, c, g, or t

<220>

<221> misc_feature

<222> (38)..(39)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 209

gacattgagg gccctgaggt cannsnnsnn snnsnnsnns aagccgcctc cctgggtcg
59

<210> 210

<211> 19

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> L3B2 VL library

<400> 210

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

Gly Thr Gln

<210> 211

<211> 617

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (47)..(532)

<400> 211

gctgaagtga aaacgagacc aaggtctagc tctactgttg gtactt atg aga tcc
55

Met Arg Ser
1

agt cct ggc aac atg gag agg att gtc atc tgt ctg atg gtc atc ttc
103

Ser Pro Gly Asn Met Glu Arg Ile Val Ile Cys Leu Met Val Ile Phe

2947

5	10	15
ttg ggg aca ctg gtc cac aaa tca agc tcc caa ggt caa gat cgc cac		
151		
Leu Gly Thr Leu Val His Lys Ser Ser Ser Gln Gly Gln Asp Arg His		
20	25	30 35
atg att aga atg cgt caa ctt ata gat att gtt gat cag ctg aaa aat		
199		
Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn		
	40	45 50
tat gtg aat gac ttg gtc cct gaa ttt ctg cca gct cca gaa gat gta		
247		
Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val		
	55	60 65
gag aca aac tgt gag tgg tca gct ttt tcc tgc ttt cag aag gcc caa		
295		
Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln		
	70	75 80
cta aag tca gca aat aca gga aac aat gaa agg ata atc aat gta tca		
343		
Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser		
	85	90 95
att aaa aag ctg aag agg aaa cca cct tcc aca aat gca ggg aga aga		
391		
Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg		
100	105	110 115
cag aaa cac aga cta aca tgc cct tca tgt gat tct tat gag aaa aaa		
439		
Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys		
	120	125 130
cca ccc aaa gaa ttc cta gaa aga ttc aaa tca ctt ctc caa aag atg		
487		
Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met		
	135	140 145
att cat cag cat ctg tcc tct aga aca cac gga agt gaa gat tcc		
532		
Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser		
	150	155 160
tgaggatcta acttgcagtt ggacactatg ttacatactc taatatagta		
gtgaaagtca	592	
tttcttttgta ttccaagtgg aggag		
617		

YAY

<210> 212
 <211> 162
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 212

Met Arg Ser Ser Pro Gly Asn Met Glu Arg Ile Val Ile Cys Leu Met
 1 5 10 15

Val Ile Phe Leu Gly Thr Leu Val His Lys Ser Ser Ser Gln Gly Gln
 20 25 30

Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln
 35 40 45

Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro
 50 55 60

Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln
 65 70 75 80

Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile
 85 90 95

Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala
 100 105 110

Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr
 115 120 125

Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu
 130 135 140

Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu
 145 150 155 160

Asp Ser

<210> 213
 <211> 448
 <212> PRT

YAA

<213> artificial

<220>

<223> VH3DM heavy chain

<400> 213

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

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

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

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

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

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

Y927

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

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

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Leu Gly Ala Pro Ser
225 230 235 240

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

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

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

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

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

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

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

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

٢٩.

405

410

415

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

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

<210> 214

<211> 215

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> VL2 light chain

<400> 214

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ser Val Val Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

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

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

٢٩٤٦

```

130
135
140
Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160
Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175
Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190
Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205
Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215
.
<210> 215
<211> 109
<212> PRT
<213> artificial
<220>
<223> variable region of VL2 light chain
<400> 215
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ser Val Val Gly Asn Pro

```

292

85

90

95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 216
<211> 215
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> VL18 light chain

<400> 216

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

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

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

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

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala

2927


```

145                               150                               155                               160
Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
                165                               170                               175
Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
                180                               185                               190
Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
                195                               200                               205
Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
                210                               215
<210> 217
<211> 109
<212> PRT
<213> artificial
<220>
<223> variable region of VL18 light chain
<400> 217
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1                5                10                15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
                20                25                30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
                35                40                45
Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50                55                60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65                70                75                80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Ser Val Lys Gly Asn Pro
85                90                95
His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

```

۲۹۴

100

105

<210> 218

<211> 448

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> VH3TM heavy chain

<400> 218

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

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

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

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

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

۲۹۴۷

۲۹۵

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

۲۹۴۶

۲۹۶

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

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

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

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

<210> 219

<211> 448

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> VHPTM heavy chain

<400> 219

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

۲۹۴۶

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

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

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

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

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

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

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

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser
225 230 235 240

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

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

29A

325

330

335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

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

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

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

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

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

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

<210> 220
<211> 215
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> VL6 light chain

<400> 220

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

2927

۲۹۹

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

<210> 221
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>
 <223> variable region of VL6 light chain

<400> 221

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

۲۹۸۶

...

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

<210> 222
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>
 <223> VL9 light chain

<400> 222

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

3.1

65		70		75		80									
Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Val	Ala	Arg	Ser	Asn	Lys	Gly	Asn	Pro
			85						90					95	
His	Val	Leu	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Gln	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Pro
		100						105					110		
Lys	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	Leu
		115					120					125			
Gln	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe	Tyr	Pro
	130					135					140				
Gly	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val	Lys	Ala
145					150					155					160
Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys	Tyr	Ala
			165						170					175	
Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys	Ser	His	Arg
			180					185					190		
Ser	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu	Lys	Thr
	195						200					205			
Val	Ala	Pro	Thr	Glu	Cys	Ser									
	210					215									

<210> 223
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>
 <223> variable region of VL9 light chain

<400> 223

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala

۳.۲

20

25

30

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 224
<211> 215
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> VL16 light chain

<400> 224

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

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

٣.٣

85

90

95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

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

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 225
<211> 109
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> variable region of VL16 light chain

<400> 225

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

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

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

۳.۴

35

40

45

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

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

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 226
<211> 215
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> VL20 light chain

<400> 226

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ser Arg Ser Ala Lys Gly Asn Pro
85 90 95

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

3.0

100

105

110

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

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 227

<211> 109

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> variable region of VL20 light chain

<400> 227

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

3.7

50		55		60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu				
65		70		75
				80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ser Arg Ser Ala Lys Gly Asn Pro				
	85		90	95
His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu				
	100		105	
<210> 228				
<211> 215				
<212> PRT				
<213> artificial				
<220>				
<223> VL25 light chain				
<400> 228				
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln				
1	5		10	15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala				
	20		25	30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr				
	35		40	45
Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser				
	50		55	60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu				
65		70		75
				80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Thr Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro				
	85		90	95
His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro				
	100		105	110
Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu				

۳.۷

115		120		125
Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro				
130		135		140
Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala				
145		150		155
				160
Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala				
		165		170
				175
Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg				
		180		185
				190
Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr				
		195		200
				205
Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser				
210				215

<210> 229
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>
 <223> variable region of VL25 light chain

<400> 229

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

3.8

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Thr Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210>	230
<211>	34
<212>	DNA
<213>	Artificial Sequence

<220>
<223> Primer BssHII_II_VH_F

```
<400> 230
gcttggcgcg cactctcagg tgcagctgca ggag
34
```

```
<210> 231
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
```

<220>
<223> Primer GVH R for BssHII

```
<400> 231
tcagggagaa ctgggttcttg g
21
```

```
<210> 232
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
```

<220>
<223> Primer G VH F for SalI

```
<400> 232
tccaagaacc agttctccct g
21
```

```
<210> 233
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
```


<220>

<223> Primer scFv_SalI_VH_R

<400> 233

gcgacgtcga caggactcac cactcgagac ggtgaccagg gtgcc
45

<210> 234

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer Sal_VH_R_RJ

<400> 234

gcgacgtcga caggactcac cactcgagac gg
32

<210> 235

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer BssHII_II_VL_F

<400> 235

gcttggcgcg cactcttcct ctgagctgac ccag
34

<210> 236

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer scFv_VL_R_for_BssHII

<400> 236

gcctgagccc cagtgatggt ca
22

<210> 237

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

31.

<223> Primer GVL_F_for_XbaI

<400> 237

accgcctccc tgaccatcac

20

<210> 238

<211> 50

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer scFv_XbaI_VL_R

<400> 238

gcgccgtcta gagttattct actcacctaa aacggtgagc tgggtccctc

50

<210> 239

<211> 1401

<212> DNA

<213> artificial

<220>

<223> VHPTM heavy chain with signal sequence

<400> 239

atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtggcaacag ctacaggcgt

gcactctcag 60

gtgcagctgc aggagtctgg ccttggcctg gtgaagcctt ccgagaccct

gtctctgacc 120

tgtgcogtgt ccggctactc catctcctcc ggctactact ggggctggat

cagacagcct 180

cctggcaagg gcctggagtg gatcggctcc atctctcaca ccggcaacac

ctactacaac 240

ccccctctga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca

gttctccctg 300

aagctgtcct ctgtgaccgc tgccgatacc gccgtgtact actgtgccag

aggcggcgga 360

atctccagac ctgagtactg gggccagggc accctgggtga ccgtgtcctc

tgccctccacc 420

aagggcccat cggctcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg

gggcacagcg 480

gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc
 gtggaactca 540
 ggcgcctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtctc
 aggactctac 600
 tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac
 ctacatctgc 660
 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc
 caaatcttgt 720
 gacaaaactc acacatgccc accgtgcccga gcacctgaag ccgcgggggc
 accgtcagtc 780
 ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct ccgggacccc
 tgaggtcaca 840
 tgcggtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg
 gtacgtggac 900
 ggcggtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccgcggggagg agcagtacaa
 cagcacgtac 960
 cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa
 ggagtacaag 1020
 tgcaaggtct ccaacaaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaacctctc
 caaagccaaa 1080
 ggtcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga
 gatgaccaag 1140
 aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggctttctatc ccagcgacat
 cgccgtggag 1200
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt
 gctggactcc 1260
 gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcagggtg
 gcagcagggg 1320
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactaac
 gcagaagagc 1380
 ctctccctgt ccccggttaa a
 1401

<210> 240
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>

<223> VHPTM heavy chain with signal sequence

<400> 240

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

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Pro Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly
115 120 125

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

195

200

205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
245 250 255

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460

Pro Gly Lys
 465

<210> 241
 <211> 1401
 <212> DNA
 <213> artificial

<220>
 <223> VH3TM heavy chain with signal sequence

<400> 241
 atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtggcaacag ctacaggcgt
 gcactctcag 60

gtgcagctgc aggagtctgg ccctggcctg gtgaagcctt ccgagaccct
 gtctctgacc 120

tgtgcctgtt ccggctactc catctcctcc ggctactact ggggctggat
 cagacagcct 180

cctggcaagg gcctggagtg gatcggctcc atctctcaca ccggcaacac
 ctactacaac 240

ccccctctga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca
 gttctccctg 300

aagctgtcct ctgtgaccgc tgccgatacc gccgtgtact actgtgccag
 attcatgggg 360

ttcggccgcc cggagtactg gggccagggc accctgggtga ccgtgtcctc
 tgctctcacc 420

aagggcccat cggctctccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgy
 gggcacagcg 480

gcctggggt gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc
 gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggtgtcc tacagtcctc
aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac
ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc
caaatcttgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgcccga gcacctgaag ccgcgggggc
accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc
tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg
gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcggggagg agcagtacaa
cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa
ggagtacaag 1020

tgcaagggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc
caaagccaaa 1080

ggtcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga
gatgaccaag 1140

aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat
cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt
gctggactcc 1260

gaaggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg
gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactaac
gcagaagagc 1380

ctctccctgt ccccggttaa a
1401

<210> 242

<211> 467

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> VH3TM heavy chain with signal sequence

<400> 242

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

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Pro Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Met Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly
115 120 125

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

۳۱۷

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
245 250 255

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460

Pro Gly Lys
 465

<210> 243
 <211> 703
 <212> DNA
 <213> artificial

<220>
 <223> VL2 light chain with signal sequence

<400> 243
 atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtggcaacag ctacaggcgt
 gcactcttcc 60

tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt
 caggatcacc 120

tgccagggcg atagcctgag aacctaactac gcctcctggg atcagcagaa
 gcctggacag 180

gccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc
 tgacagattc 240

tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca
 ggcggaagac 300

gaggctgact attactgtgt cgcccggtcg gtggtgggca acccccatgt
 tctgttcggc 360

ggagggaccc agctcaccgt tttaggtcag cccaaggctg cccctcgggt
 cactctgttc 420

ccgcctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct
 cataagtgc 480

ttctaccggg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt
 caaggcggga 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag
 cagctatctg 600

319

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt
cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt cat
703

<210> 244
<211> 234
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> VL2 light chain with signal sequence

<400> 244

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

Val His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

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

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

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ser Val Val
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

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

2987

145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 245
<211> 703
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> VL18 light chain with signal sequence

<400> 245
atgggatgga gctgtatcat cctottcttg gtggcaacag ctacaggcgt
gcactcttcc 60

tctgagctga cccaggatcc tgetgtgtct gtggccctgg gccagaccgt
caggatcacc 120

tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggg atcagcagaa
gcctggacag 180

gccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc
tgacagattc 240

tccggctcct cctctggcaa taaccgctcc ctgaccatca ctgggggtca
ggcgggaagac 300

gaggctgact attactgtgt caccaggagc gtgaagggca acccccatgt
tctgttcggc 360

ggagggaccc agctcacctt tttaggtcag cccaaggctg cccctctcgt
cactctgttc 420

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct
cataagtgc 480

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt
caaggcggga 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaaga aacaacaagt acgoggccag
cagctatctg 600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt
cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt cat
703

<210> 246
<211> 234
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> VL18 light chain with signal sequence
<400> 246

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

Val His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

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

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

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Ser Val Lys
100 105 110

३२२

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 247
<211> 703
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> VL25 light chain with signal sequence

<400> 247
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtggcaacag ctacaggcgt
gcactcttcc 60

tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt
caggatcacc 120

tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggt atcagcagaa
gcctggacag 180

gccctgtgc tggatgata cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc
tgacagattc 240

tcgggtcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca
ggcgggaagac 300

gaggctgact attactgtac gacgcggagc aacaagggca acccccatgt
tctgttcggc 360

ggagggaccc agctcaccgt tttaggtcag cccaaggctg cccctcggt
cactctgttc 420

ccgcccctct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct
cataagtgc 480

ttctaccggg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt
caaggcggga 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag
cagctatctg 600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt
cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt cat
703

<210> 248

<211> 234

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> VL25 light chain with signal sequence

<400> 248

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

Val	His	Ser	Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Val	Ser	Val	Ala
			20					25					30		

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

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

Val	Ile	Tyr	Gly	Lys	His	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe
65						70				75					80

۲۲۴

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

۲۹۴۶

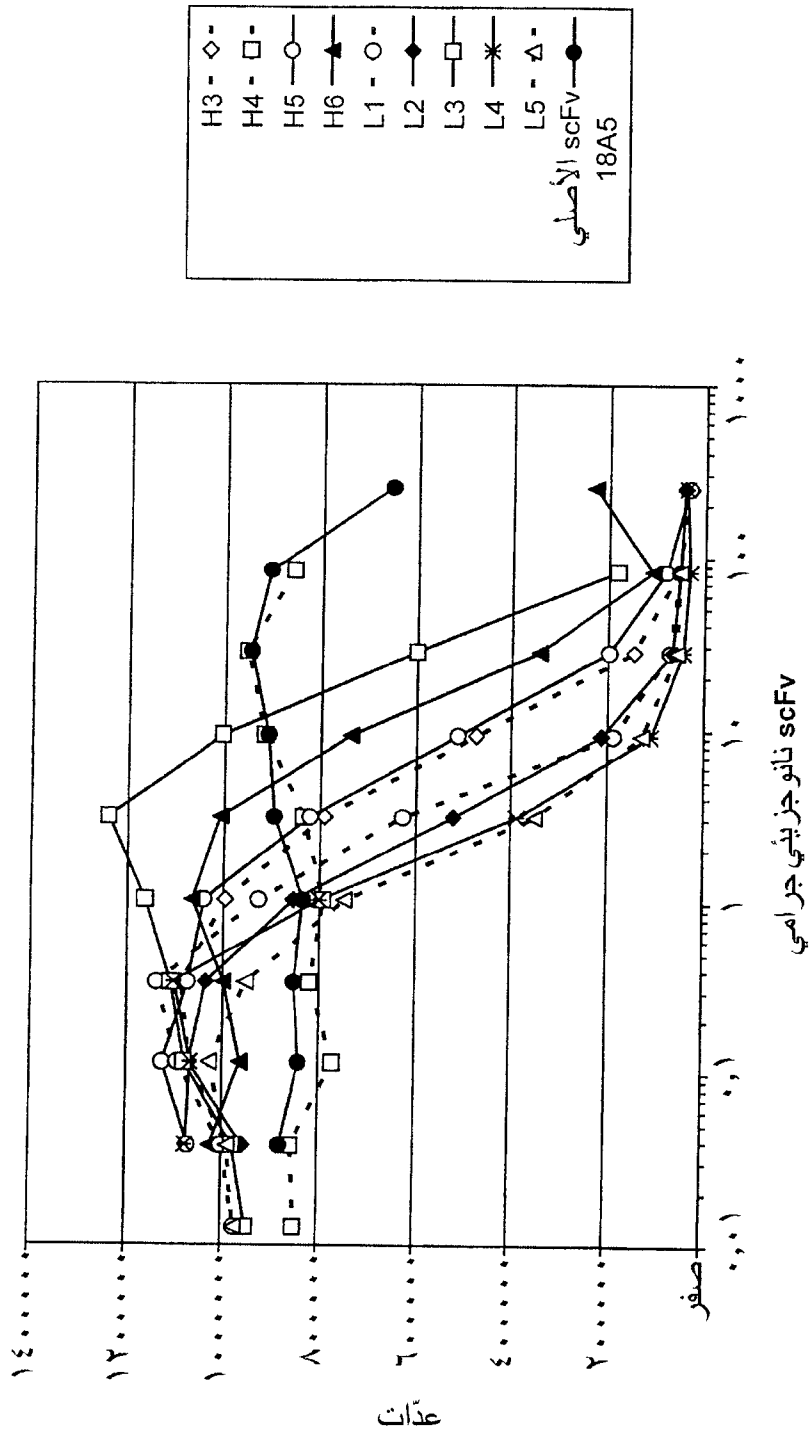
عناصر الحماية

- ١ - ١ protein ارتباط معزول أو جزء ارتباط مولد مضاد (antigen-binding fragment) ١
- ٢ منه يرتبط مع مستقبل interleukin-21 ("IL-21R")، حيث يشتمل protein الارتباط أو جزء ٢
- ٣ ارتباط مولد المضاد (antigen-binding fragment) منه على ترتيبات CDR كما هو مذكور ٣
- ٤ في تعريفات الترتيب أرقام: ١٦٣، ١٦٤، ١٦٩، ١٩٤، ١٩٥، و ١٧٦. ٤
- ١ - ١ protein الارتباط المعزول أو جزء ارتباط مولد المضاد منه وفقا لعنصر الحماية ١، حيث ١
- ٢ يكون protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد هو جسم مضاد. ٢
- ١ - ١ protein الارتباط المعزول أو جزء ارتباط مولد المضاد منه وفقا لعنصر الحماية ١، حيث ١
- ٢ يكون protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد هو scFv. ٢
- ١ - ١ protein ارتباط معزول أو جزء ارتباط مولد مضاد منه يرتبط مع IL-21R، حيث يشتمل ١
- ٢ protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد منه على ترتيبات CDR مشفرة بواسطة ترتيبات ٢
- ٣ nucleotide: ٣
- ٤ (أ) nucleotide ١٤٨ إلى ١٦٥ من تعريف الترتيب رقم: ٢٣٩؛ ٤
- ٥ (ب) nucleotide ٢٠٨ إلى ٢٥٥ من تعريف الترتيب رقم: ٢٣٩؛ ٥
- ٦ (ج) nucleotide ٣٥٢ إلى ٣٧٨ من تعريف الترتيب رقم: ٢٣٩؛ ٦
- ٧ (د) nucleotide ١٢٤ إلى ١٥٦ من تعريف الترتيب رقم: ٩٧؛ ٧
- ٨ (هـ) nucleotide ٢٠٢ إلى ٢٢٢ من تعريف الترتيب رقم: ٩٧؛ و ٨
- ٩ (و) nucleotide ٣١٩ إلى ٣٥٤ من تعريف الترتيب رقم: ٩٧. ٩
- ١ - ١ protein الارتباط المعزول أو جزء ارتباط مولد المضاد منه وفقا لعنصر الحماية ٤، حيث ١
- ٢ يكون protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد هو جسم مضاد. ٢
- ١ - ١ protein الارتباط المعزول أو جزء ارتباط مولد المضاد منه وفقا لعنصر الحماية ٤، حيث ١
- ٢ يكون protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد هو scFv. ٢
- ١ - ١ protein ارتباط معزول أو جزء ارتباط مولد مضاد منه يرتبط مع IL-21R، حيث يشتمل ١
- ٢ protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد منه على مجال سيطرة V_L ومجال سيطرة V_H ، ٢
- ٣ وحيث يشتمل مجال السيطرة V_L على تعريف الترتيب رقم: ٢٢١، ويشتمل مجال السيطرة V_H ٣
- ٤ على amino acid ١ إلى ١١٨ من تعريف الترتيب رقم: ٢١٩. ٤

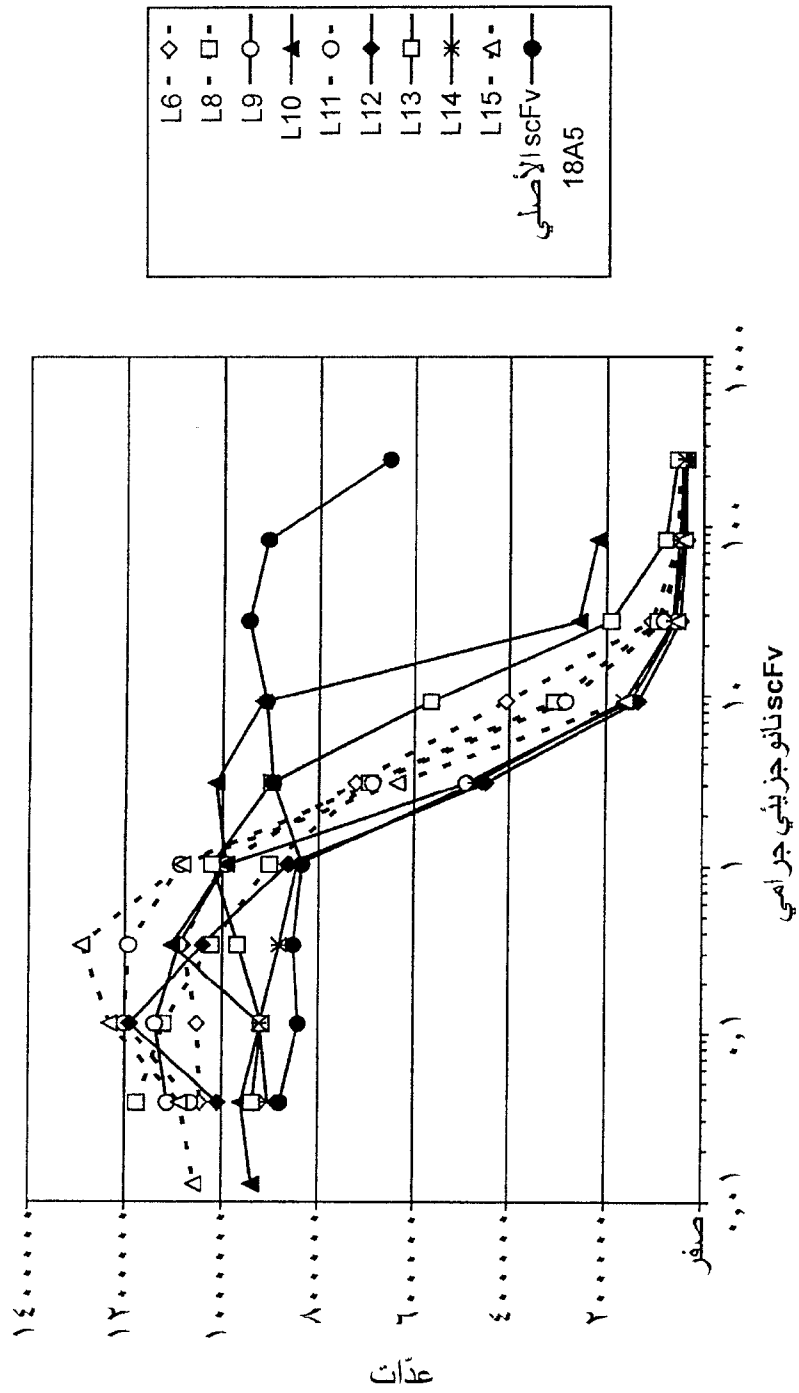
- ١ ٨- protein الارتباط المعزول أو جزء ارتباط مولد المضاد منه وفقا لعنصر الحماية ٧، حيث
- ٢ يكون protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد هو جسم مضاد.
- ١ ٩- protein الارتباط المعزول أو جزء ارتباط مولد المضاد منه وفقا لعنصر الحماية ٧، حيث
- ٢ يكون protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد هو scFv.
- ١ ١٠- protein ارتباط معزول أو جزء ارتباط مولد مضاد منه يرتبط مع IL-21R، حيث يشتمل
- ٢ protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد منه على مجال سيطرة V_L ومجال سيطرة V_H ،
- ٣ وحيث يشتمل مجال السيطرة V_L على ترتيب amino acid مشفر بواسطة nucleotide ٥٨ إلى
- ٤ ٣٨٤ من تعريف الترتيب رقم: ٩٧، ويشتمل مجال السيطرة V_H على ترتيب amino acid
- ٥ مشفر بواسطة nucleotide ٥٨ إلى ٤١١ من تعريف الترتيب رقم: ٢٣٩.
- ١ ١١- protein الارتباط المعزول أو جزء ارتباط مولد المضاد منه وفقا لعنصر الحماية ١٠،
- ٢ حيث يكون protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد هو جسم مضاد.
- ١ ١٢- protein الارتباط المعزول أو جزء ارتباط مولد المضاد منه وفقا لعنصر الحماية ١٠،
- ٢ حيث يكون protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد هو scFv.
- ١ ١٣- protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد من أي واحد من عناصر الحماية ١، ٢،
- ٢ ٤، ٥، ٧، ٨، ١٠، أو ١١، حيث يكون ثابت الارتباط لأجل protein الارتباط أو جزء ارتباط
- ٣ مولد المضاد لأجل IL-21R الادمي على الأقل حوالي $10^{-1} M^{-1} s^{-1}$.
- ١ ١٤- protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد من أي من عناصر الحماية ١، ٢، ٤،
- ٢ ٥، ٧، ٨، ١٠، أو ١١، حيث يقوم protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد بتثبيط
- ٣ انقسام خلايا BaF3 المحث مع interleukin-21 ("IL-21") مع IC_{50} من حوالي ١,٧٥
- ٤ نانوجزيئي جرامي أو أقل، وحيث تشتمل خلايا BaF3 على IL-21R ادمي.
- ١ ١٥- protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد من أي من عناصر الحماية ١، ٢، ٤،
- ٢ ٥، ٧، ٨، ١٠، أو ١١، حيث يقوم protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد بتثبيط
- ٣ انقسام خلايا TF1 المحث مع IL-21 مع IC_{50} من حوالي ١٤ نانوجزيئي جرامي أو أقل،
- ٤ وحيث تشتمل خلايا TF1 على IL-21R ادمي.
- ١ ١٦- protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد من أي من عناصر الحماية ١، ٢، ٤،
- ٢ ٥، ٧، ٨، ١٠، أو ١١، حيث يقوم protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد بتثبيط

- ٣ انقسام خلايا B آدمية أولية المحث مع IL-21 مع IC_{50} من حوالي ١,٩ نانوجزيئي جرامي أو
- ٤ أقل، وحيث تشتمل خلايا B على IL-21R آدمي.
- ١ ١٧- protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد من أي من عناصر الحماية ١، ٢، ٤،
- ٢ ٥، ٧، ٨، ١٠، أو ١١، حيث يقوم protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد بتنشيط
- ٣ انقسام خلايا $CD4^+$ آدمية أولية المحث مع IL-21 مع IC_{50} من حوالي ١,٥ نانوجزيئي جرامي
- ٤ أو أقل، وحيث تشتمل خلايا $CD4^+$ على IL-21R آدمي.
- ١ ١٨- protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد من أي من عناصر الحماية ١، ٢، ٤،
- ٢ ٥، ٧، ٨، ١٠، أو ١١، حيث يقوم protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد بالارتباط
- ٣ خاصة مع ترتيب amino acid واحد على الأقل متطابق بنسبة ٩٥٪ مع أي ترتيب من على
- ٤ الأقل ١٠٠ amino acids متجاوزة من تعريف الترتيب رقم: ٢.
- ١ ١٩- protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد مضاد من أي من عناصر الحماية ١، ٢، ٤، ٥،
- ٢ ٧، ٨، ١٠، أو ١١، حيث يقوم protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد بتنشيط ارتباط
- ٣ IL-21 إلى IL-21R.
- ١ ٢٠- protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد مضاد من أي من عناصر الحماية ١، ٢، ٤، ٥،
- ٢ ٧، ٨، ١٠، أو ١١، حيث يكون protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد هو IgG1.
- ١ ٢١- protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد مضاد من أي من عناصر الحماية ١، ٢، ٤، ٥،
- ٢ ٧، ٨، ١٠، أو ١١، حيث يكون protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد هو آدميا.
- ١ ٢٢- تركيبة دوائية (pharmaceutical composition) تشمل protein الارتباط أو جزء ارتباط
- ٢ مولد مضاد من أي من عناصر الحماية ١، ٢، ٤، ٥، ٧، ٨، ١٠، أو ١١.
- ١ ٢٣- protein ارتباط معزول أو جزء ارتباط مولد مضاد منه يرتبط مع IL-21R epitope
- ٢ المعروف بواسطة AbS، حيث يقوم protein الارتباط أو جزء ارتباط مولد المضاد منه بالتنشيط
- ٣ التنافسي ارتباط AbS إلى IL-21R آدمي.

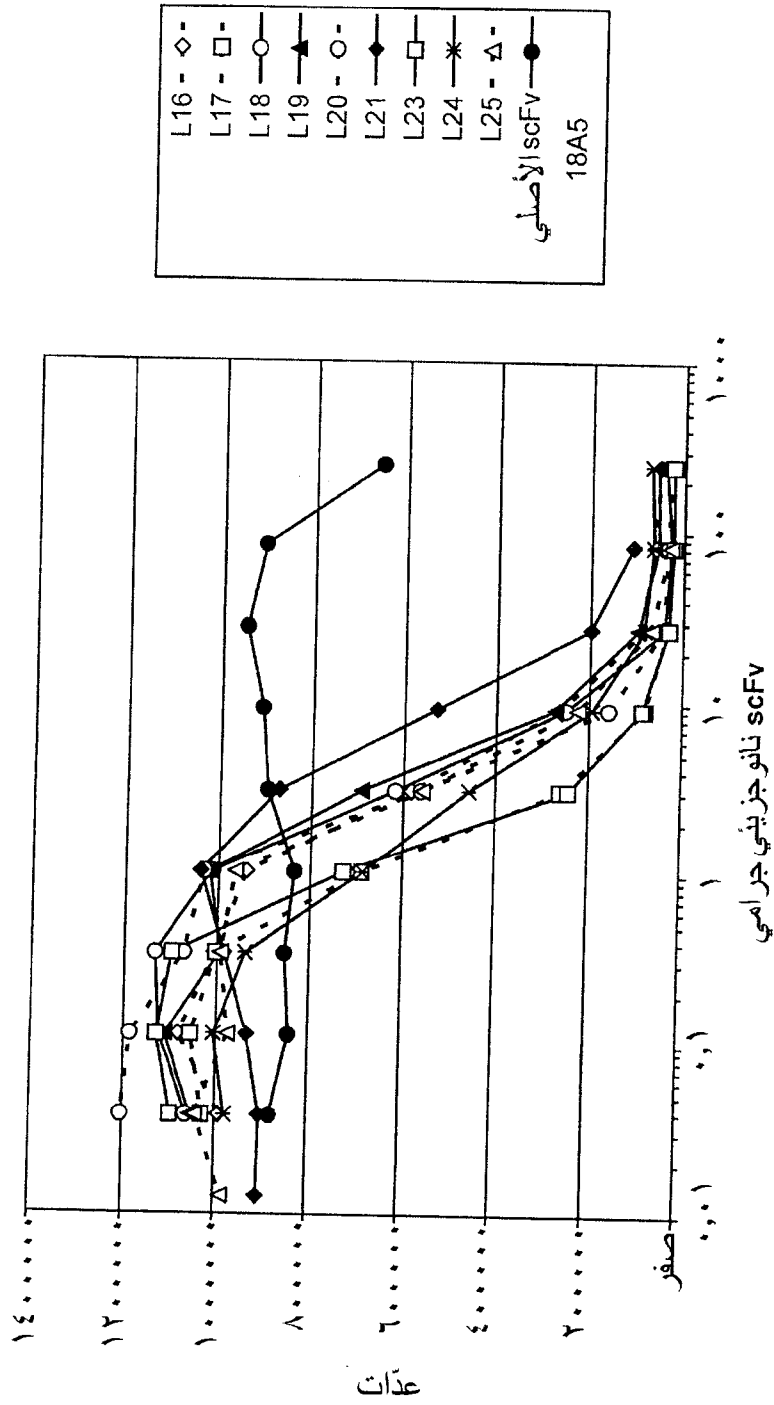
شكل ١ (أ)



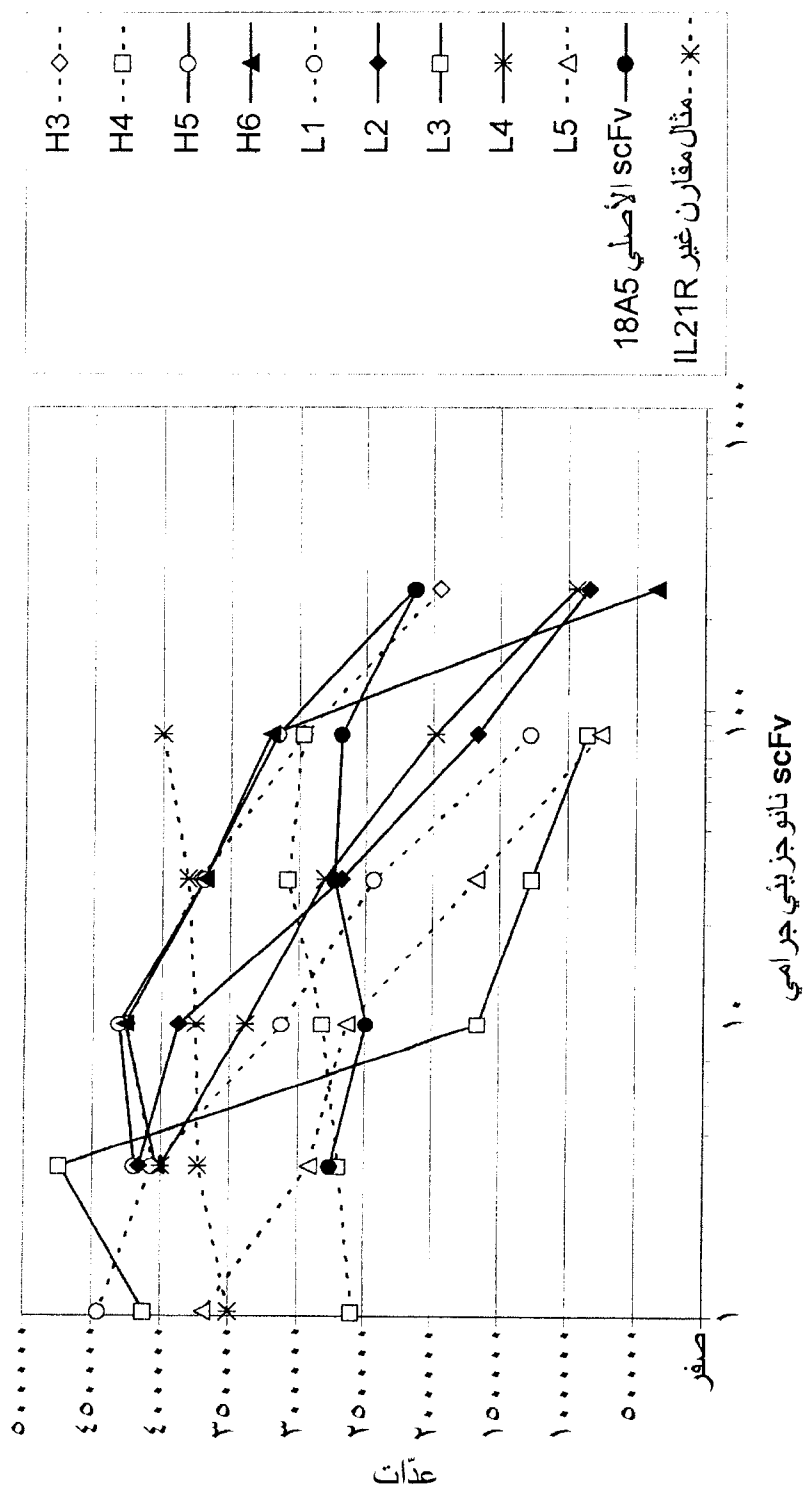
شكل ١ (ب)



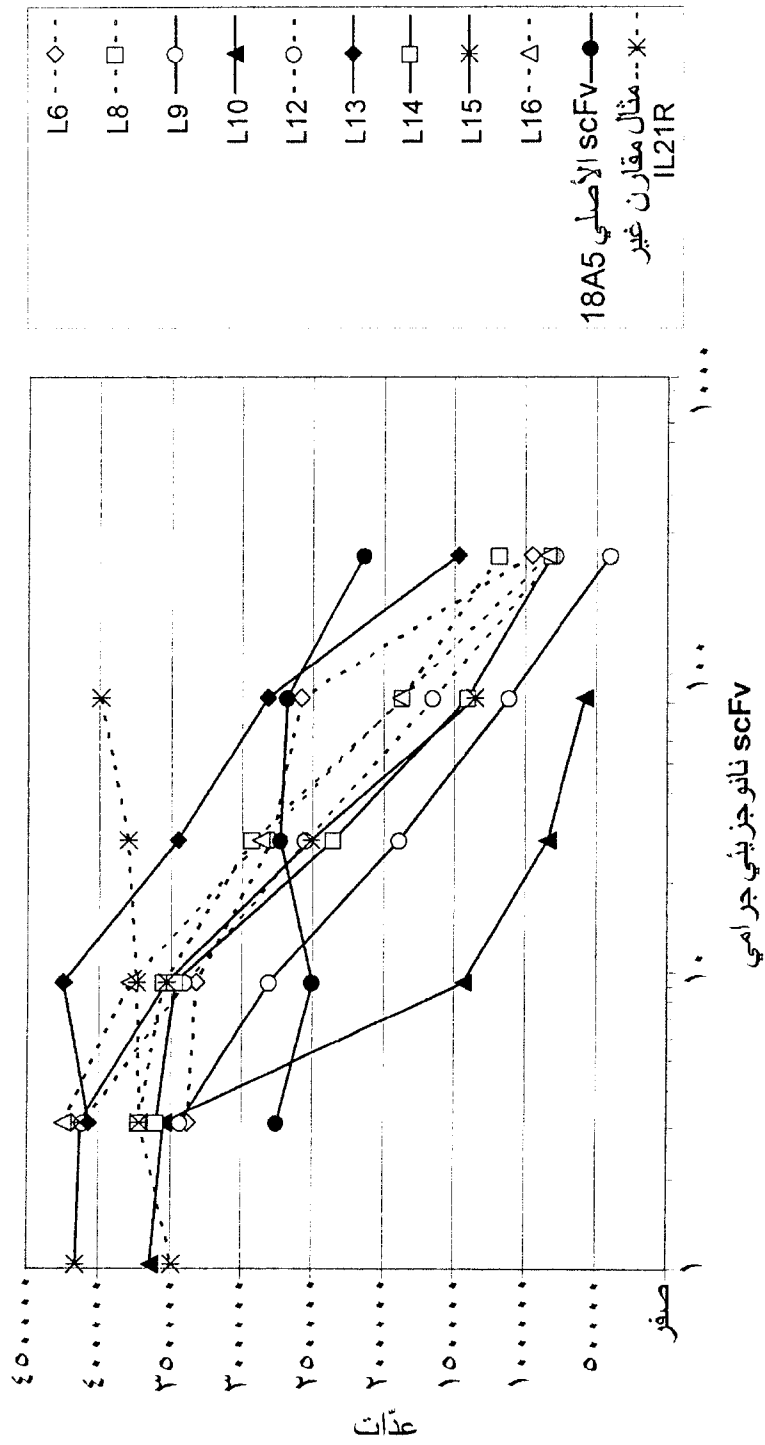
شكل ١ (ج)



شكل ٢ (أ)

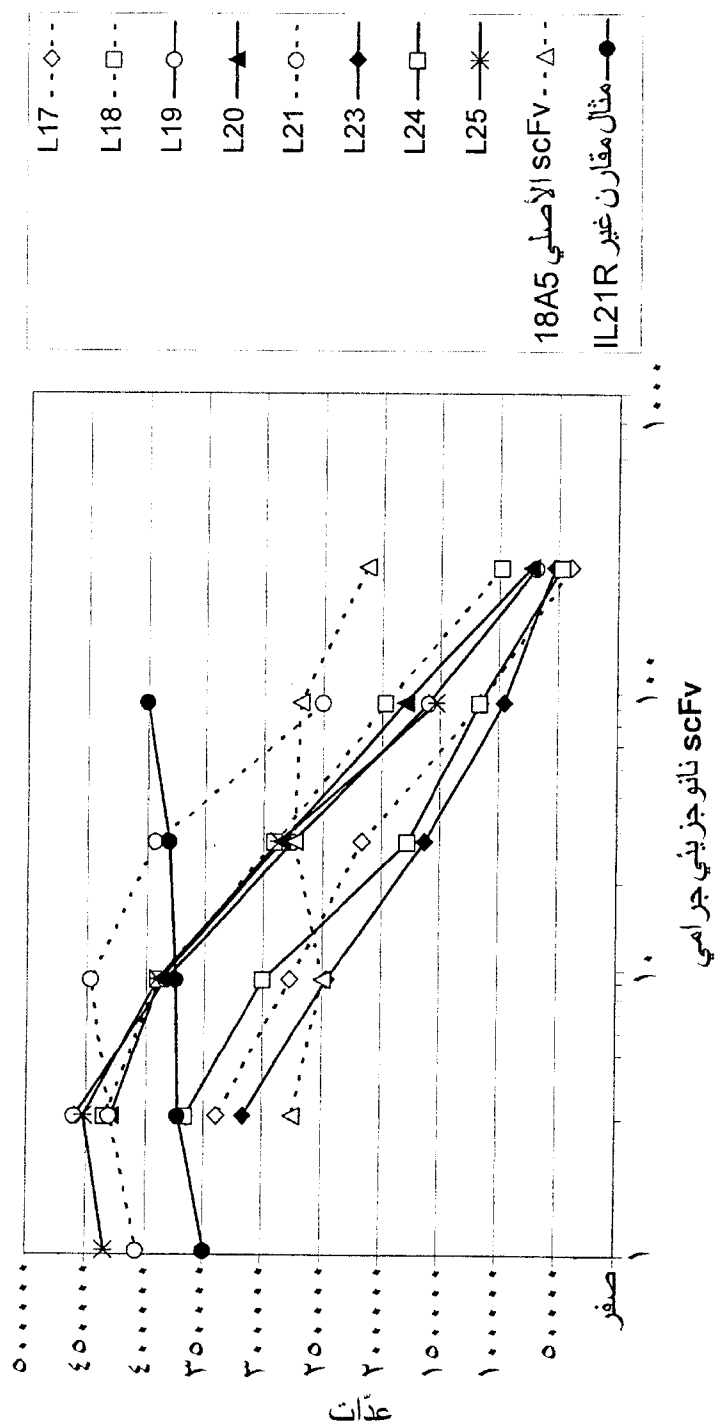


شكل ٢ (ب)

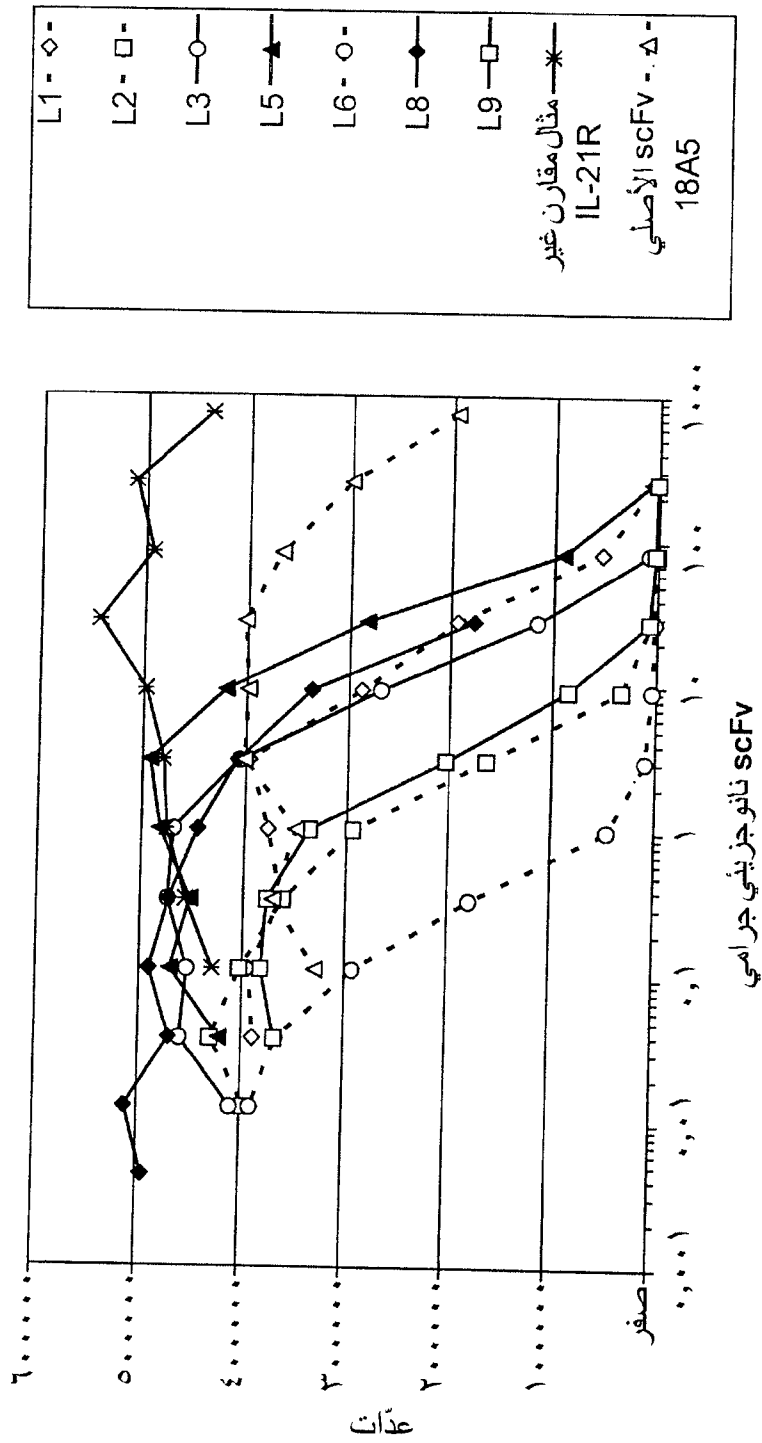


٩١/٦

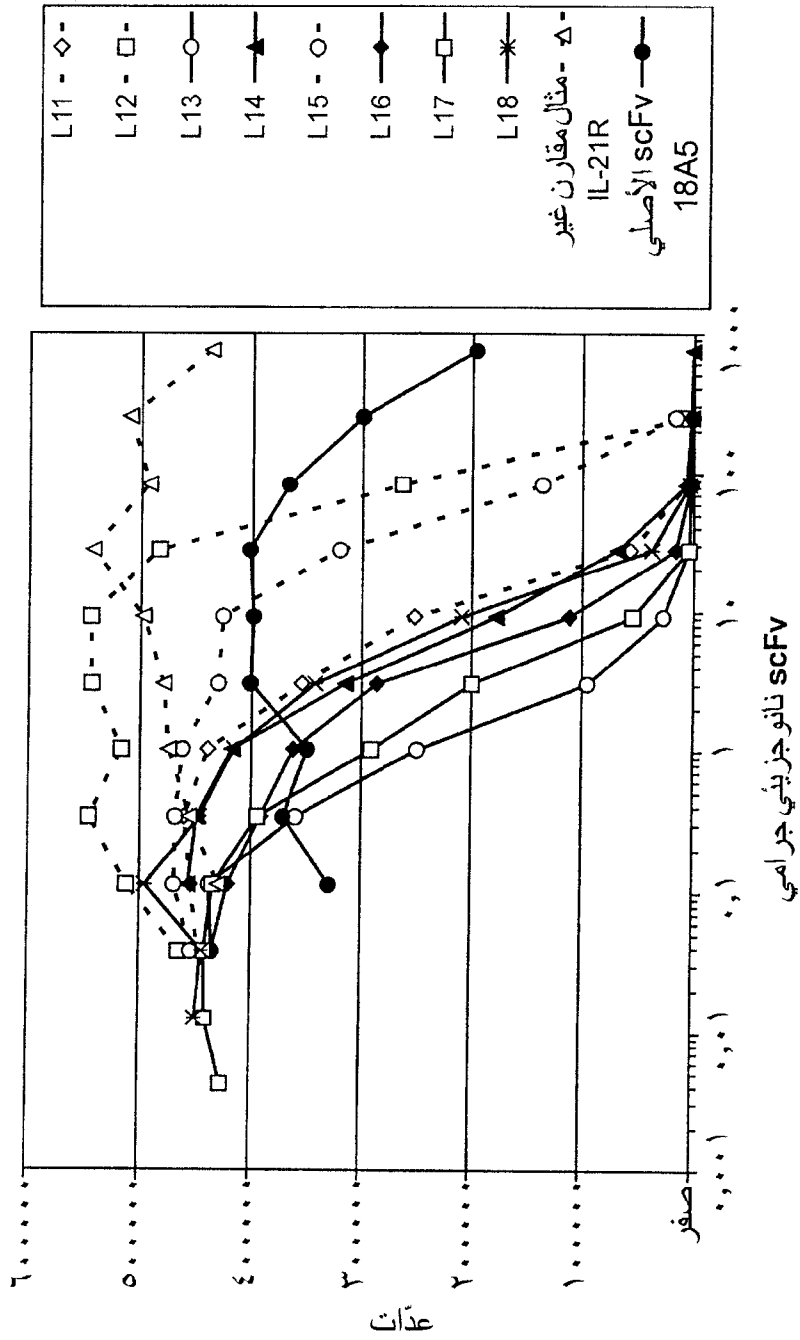
شكل ٢ (ج)



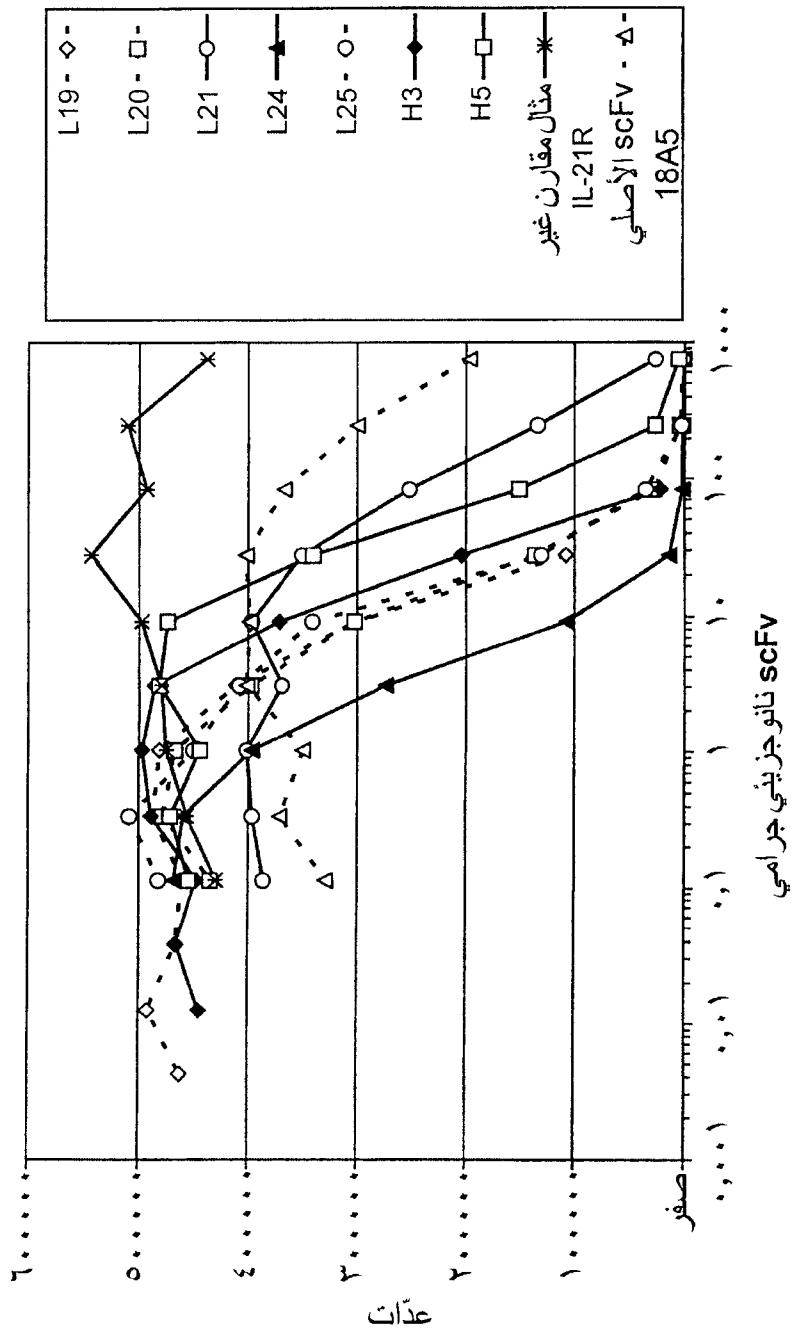
شكل ٣ (أ)



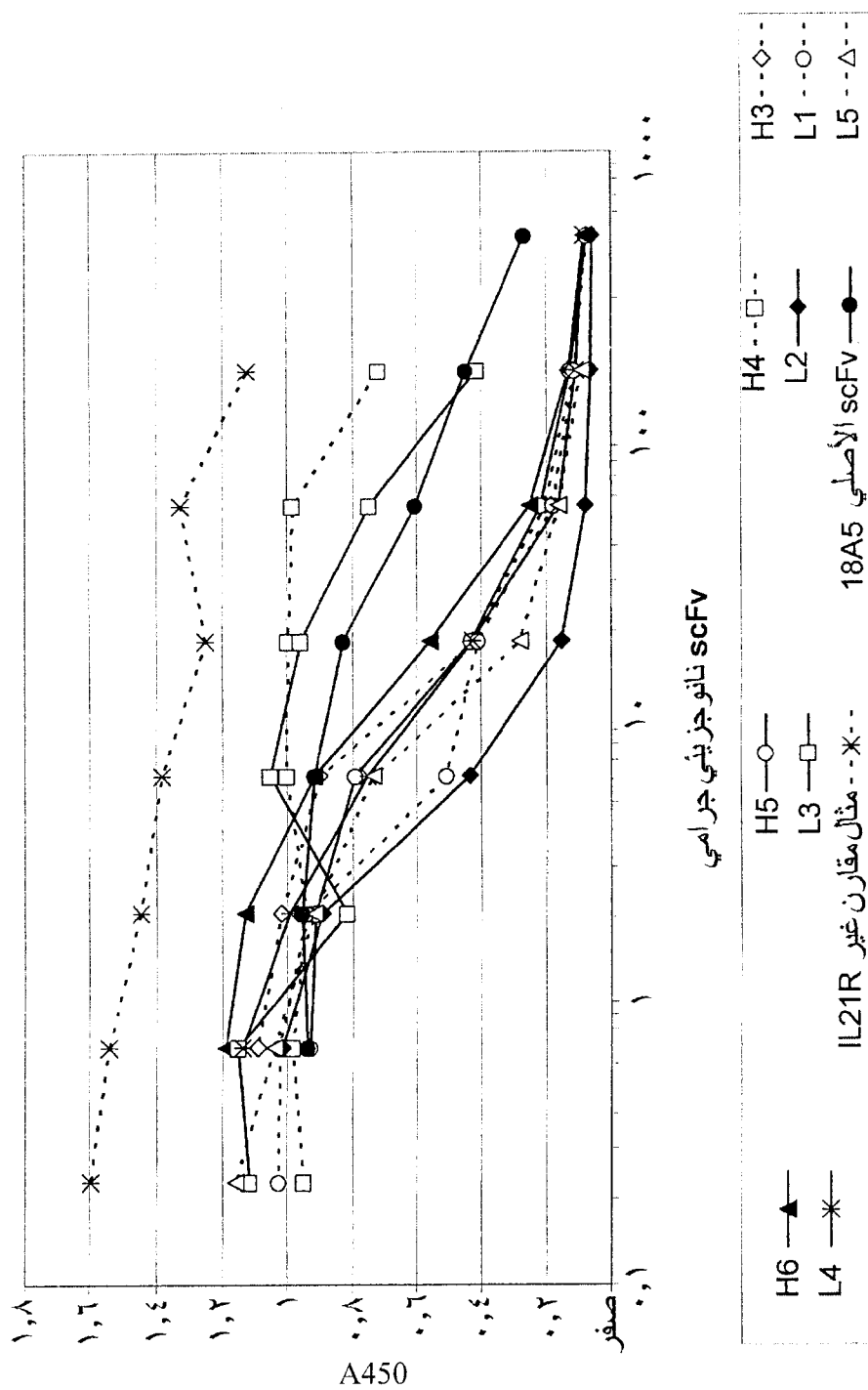
شكل ٣ (ب)



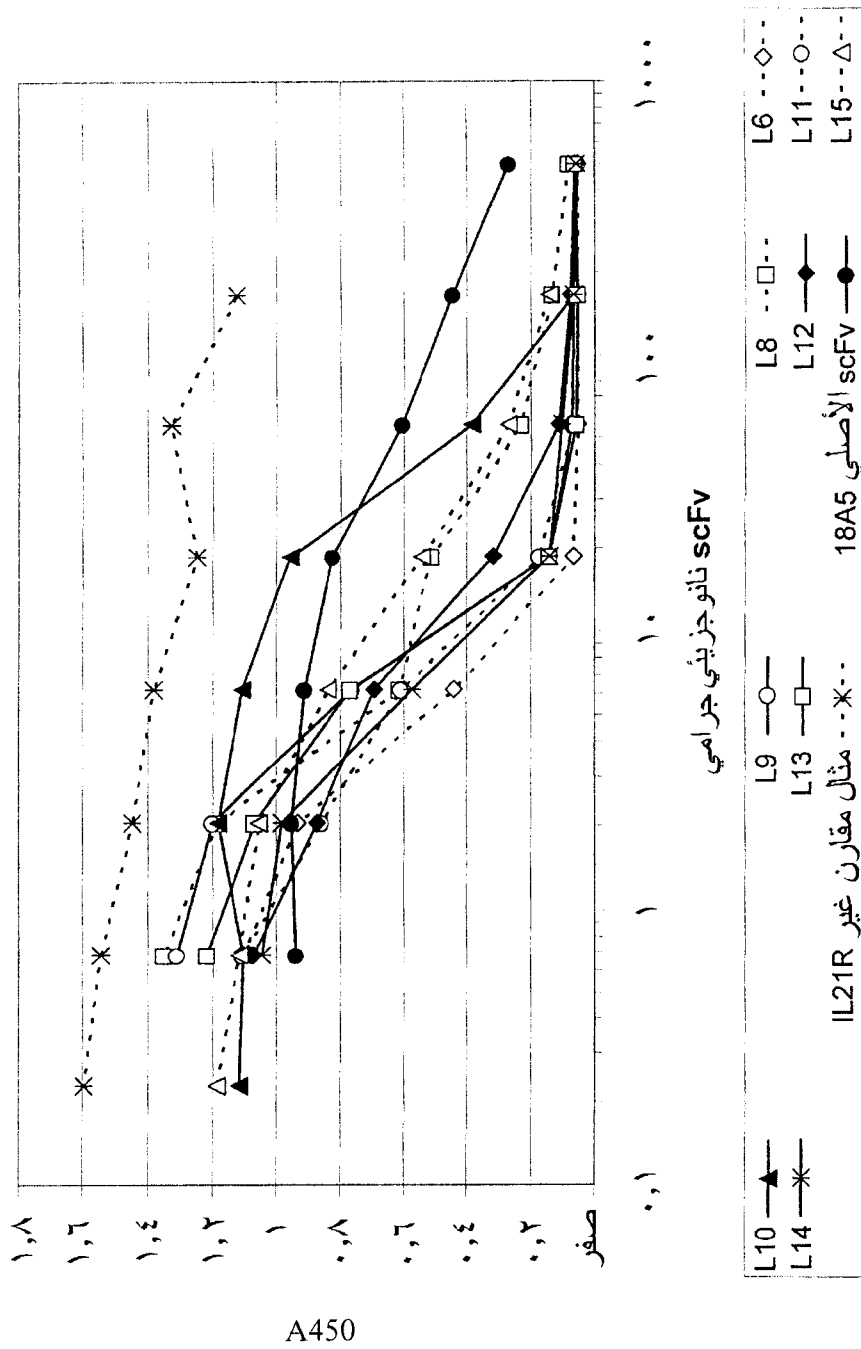
شكل ٣ (ج)



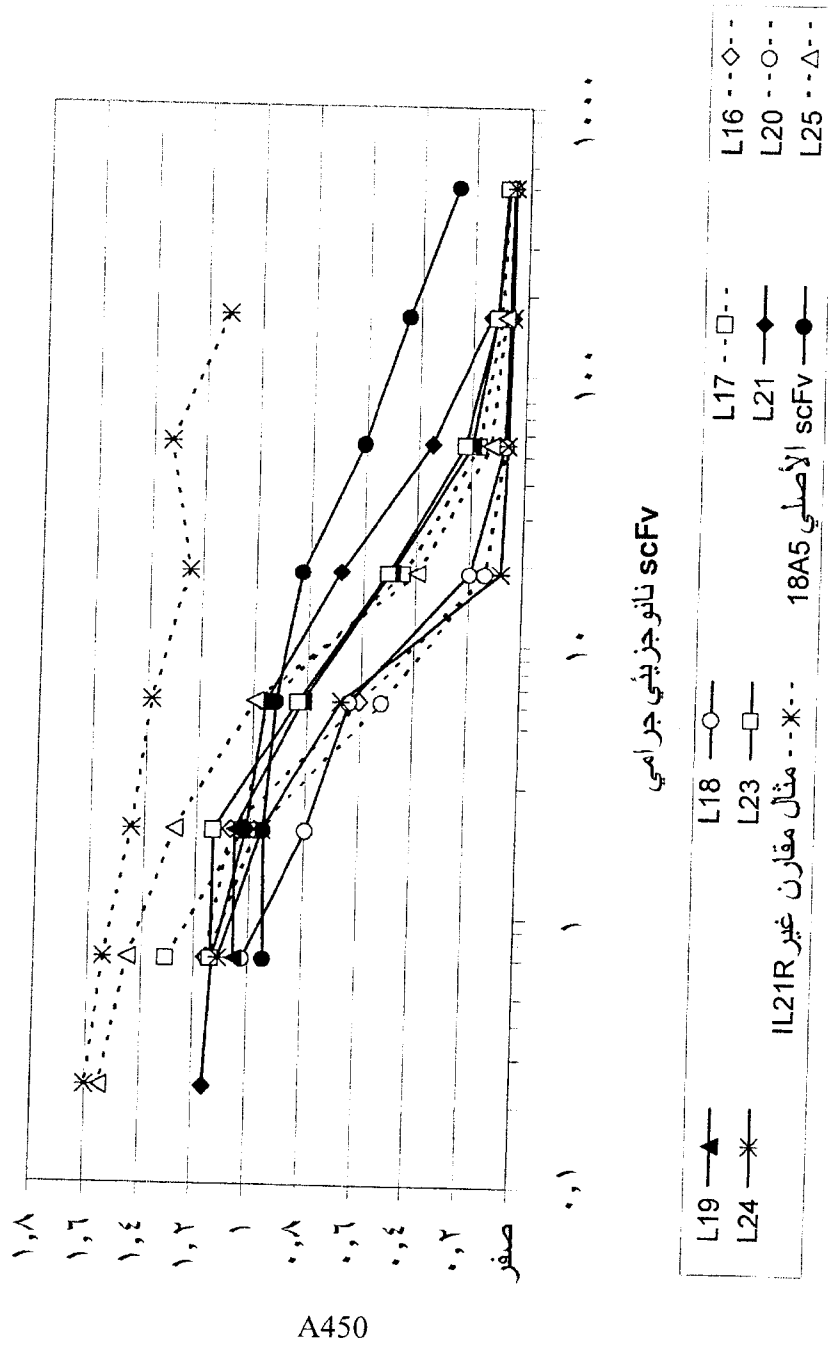
شكل ٤ (أ)



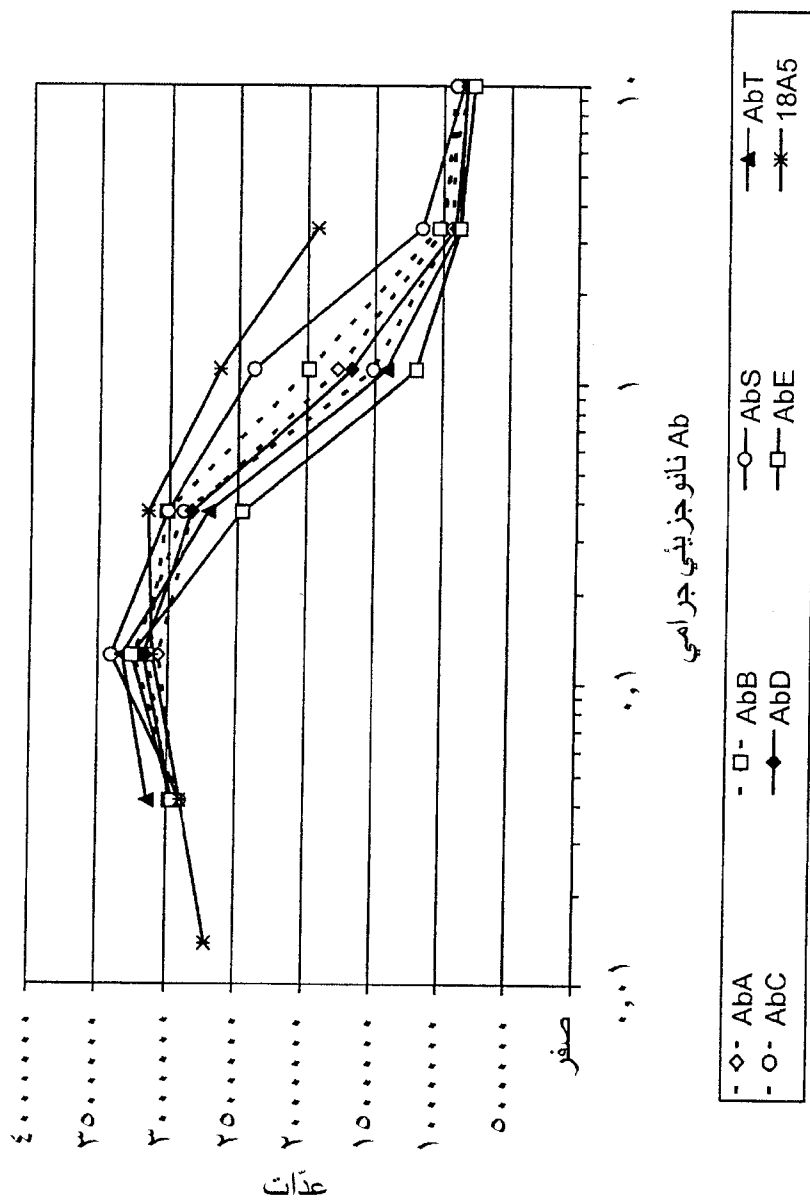
شكل ٤ (ب)



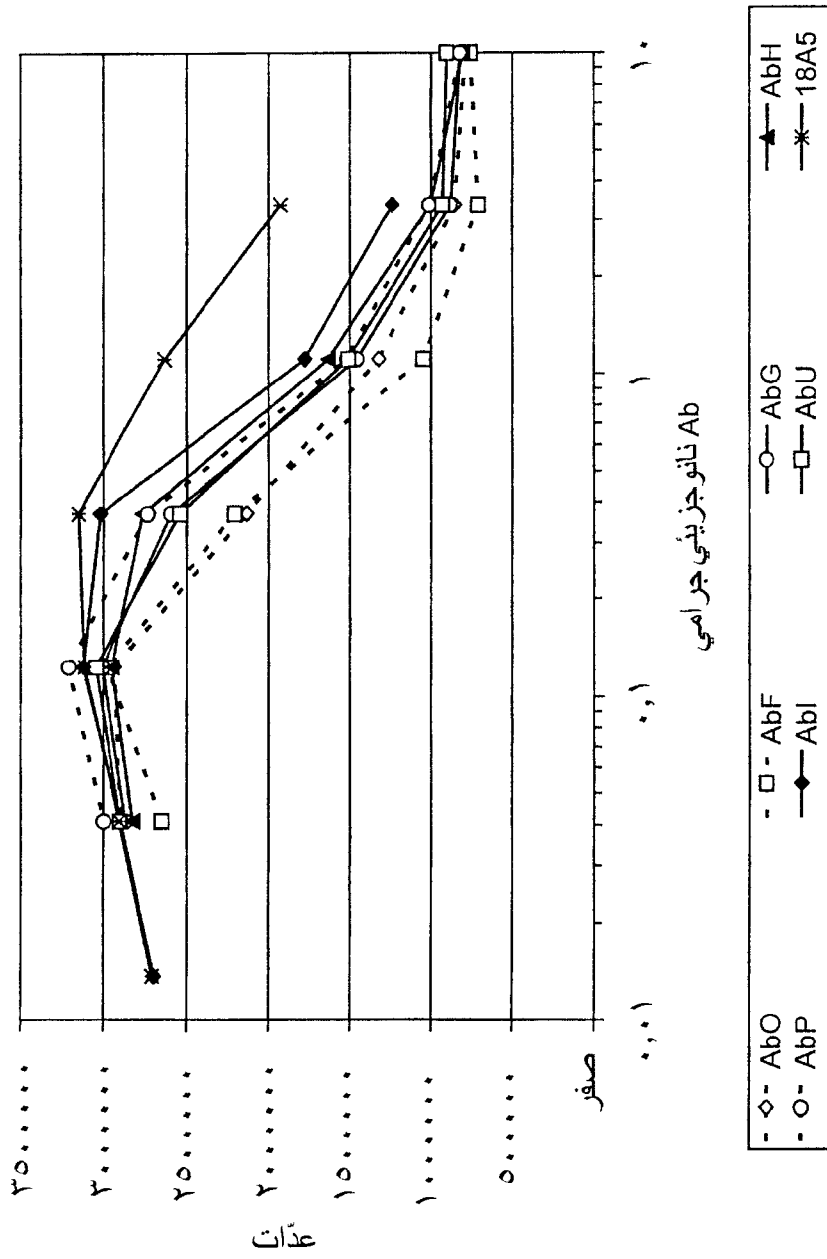
شكل ٤ (ج)



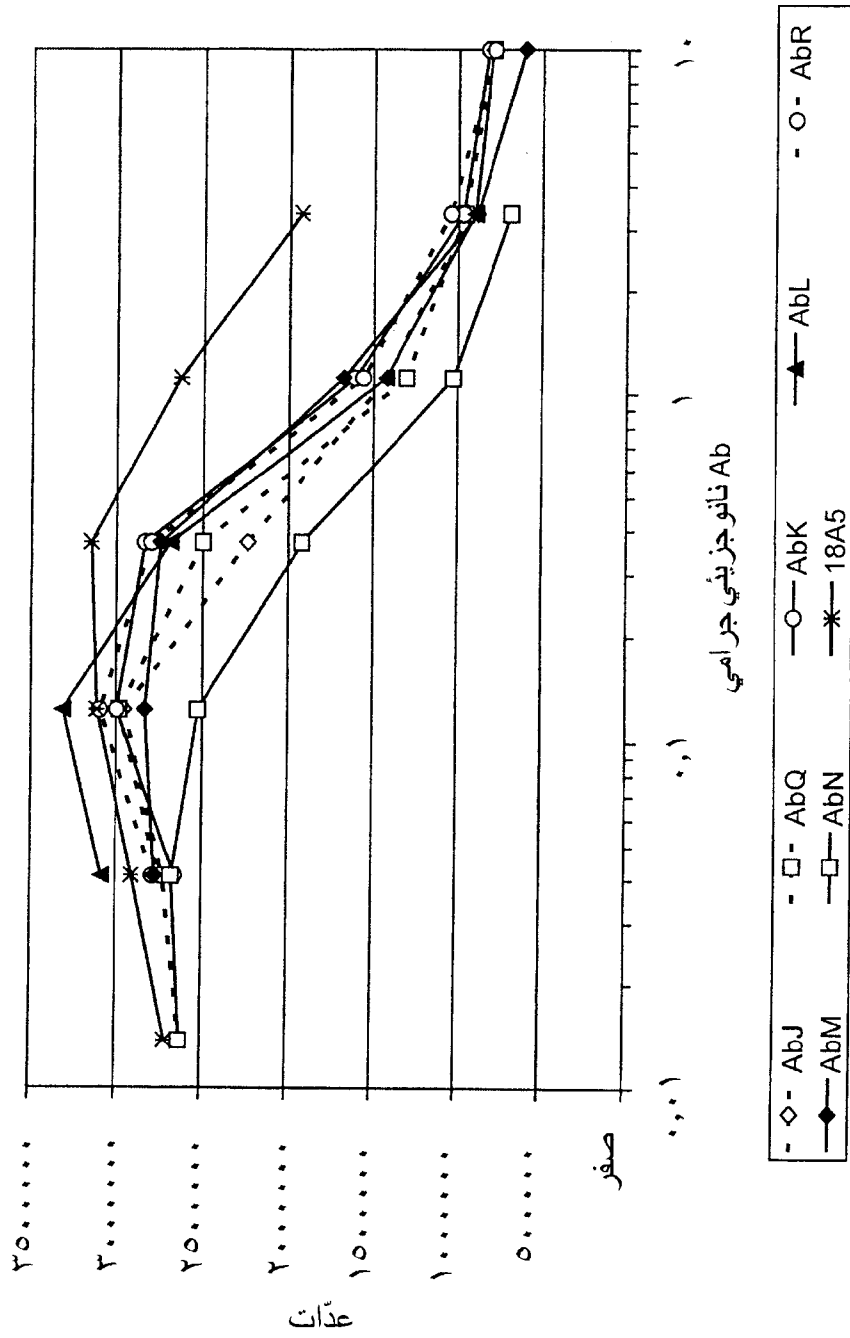
شكل ٥ (أ)



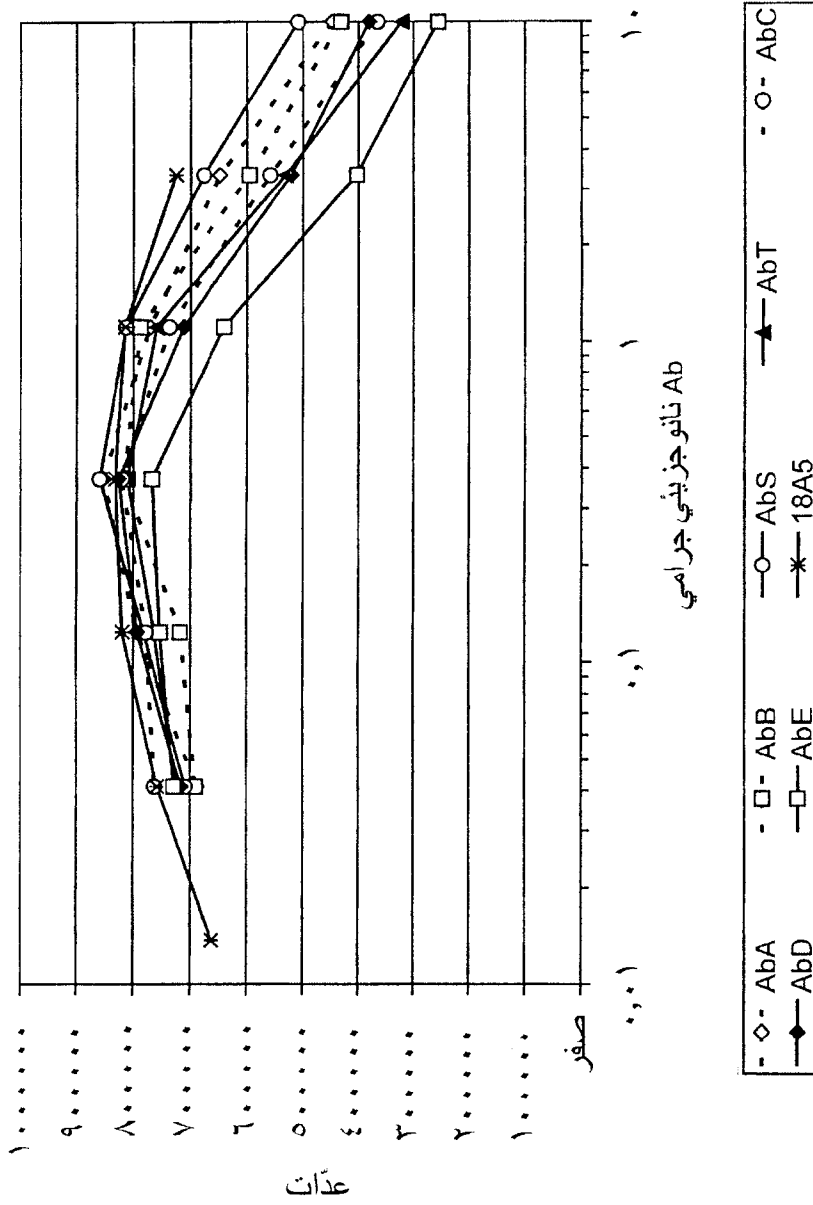
شکل ۵ (ب)



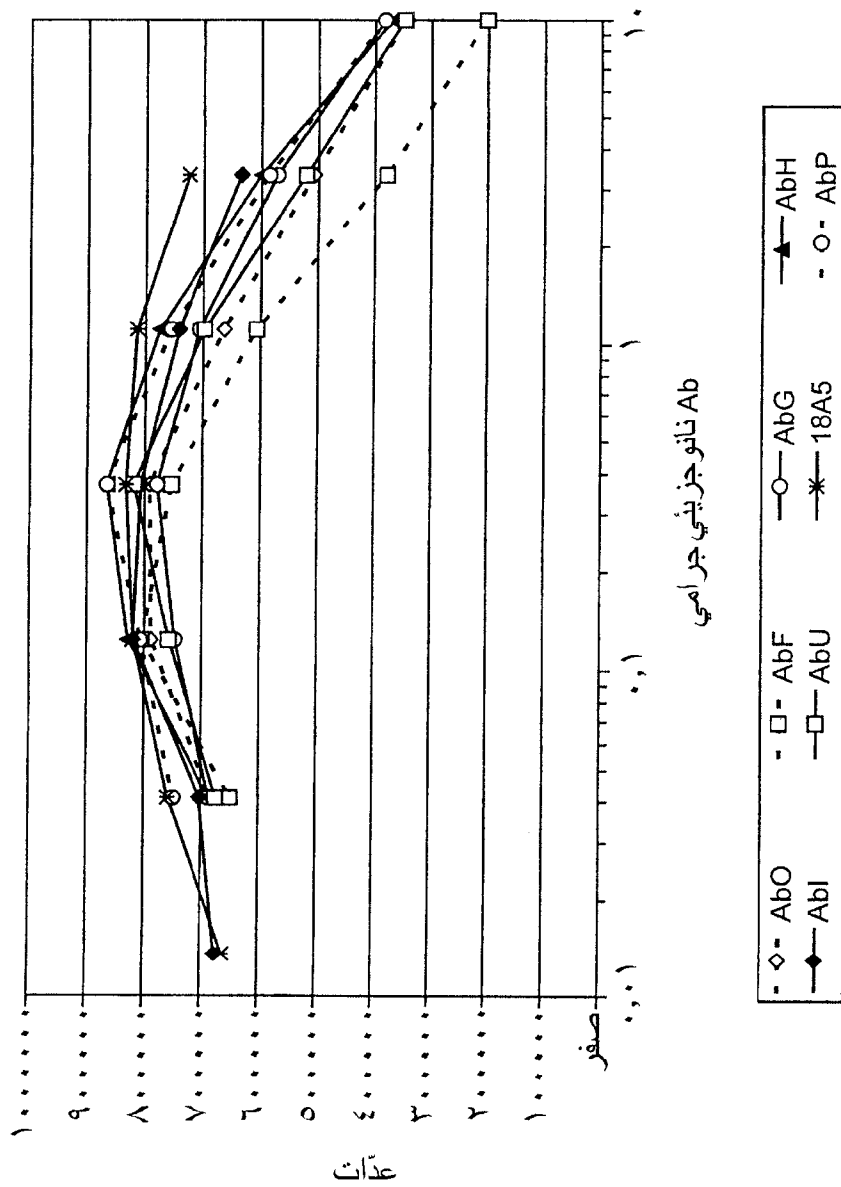
شكل ٥ (ج)



شكل ٥ (د)

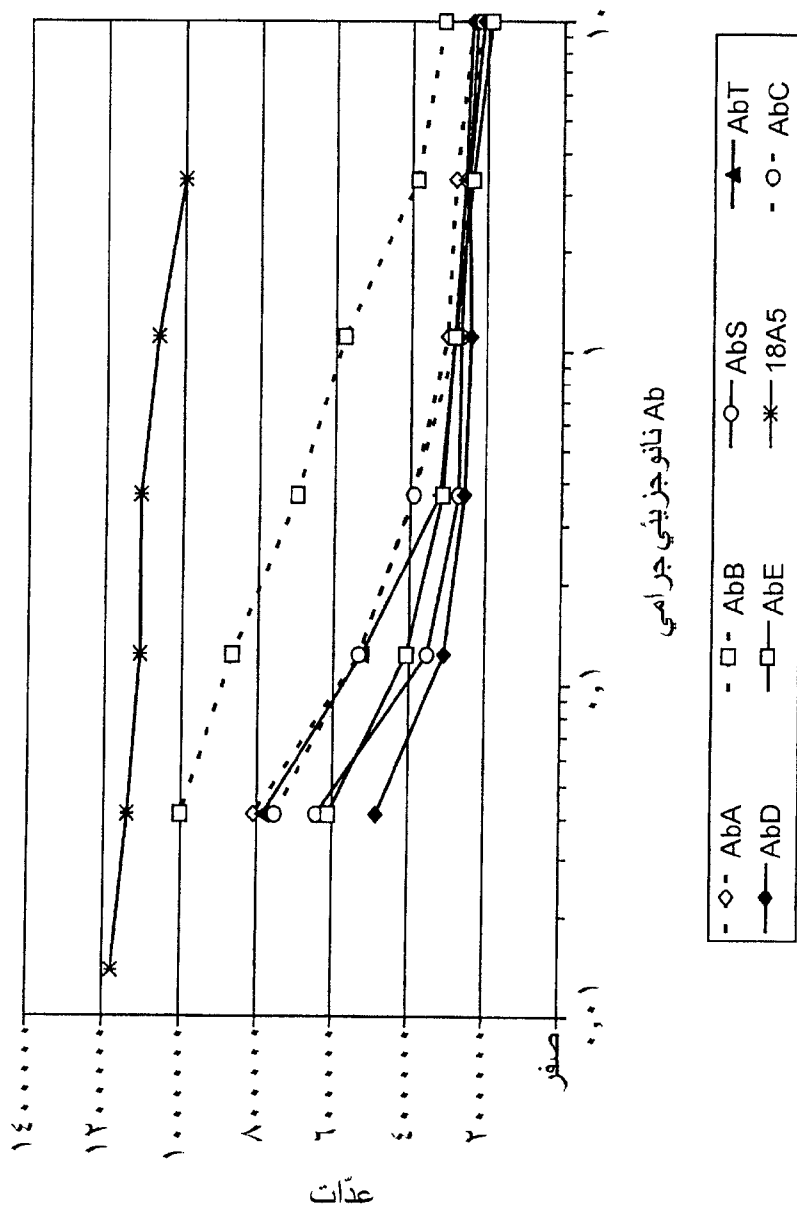


شكل ٥ (هـ)



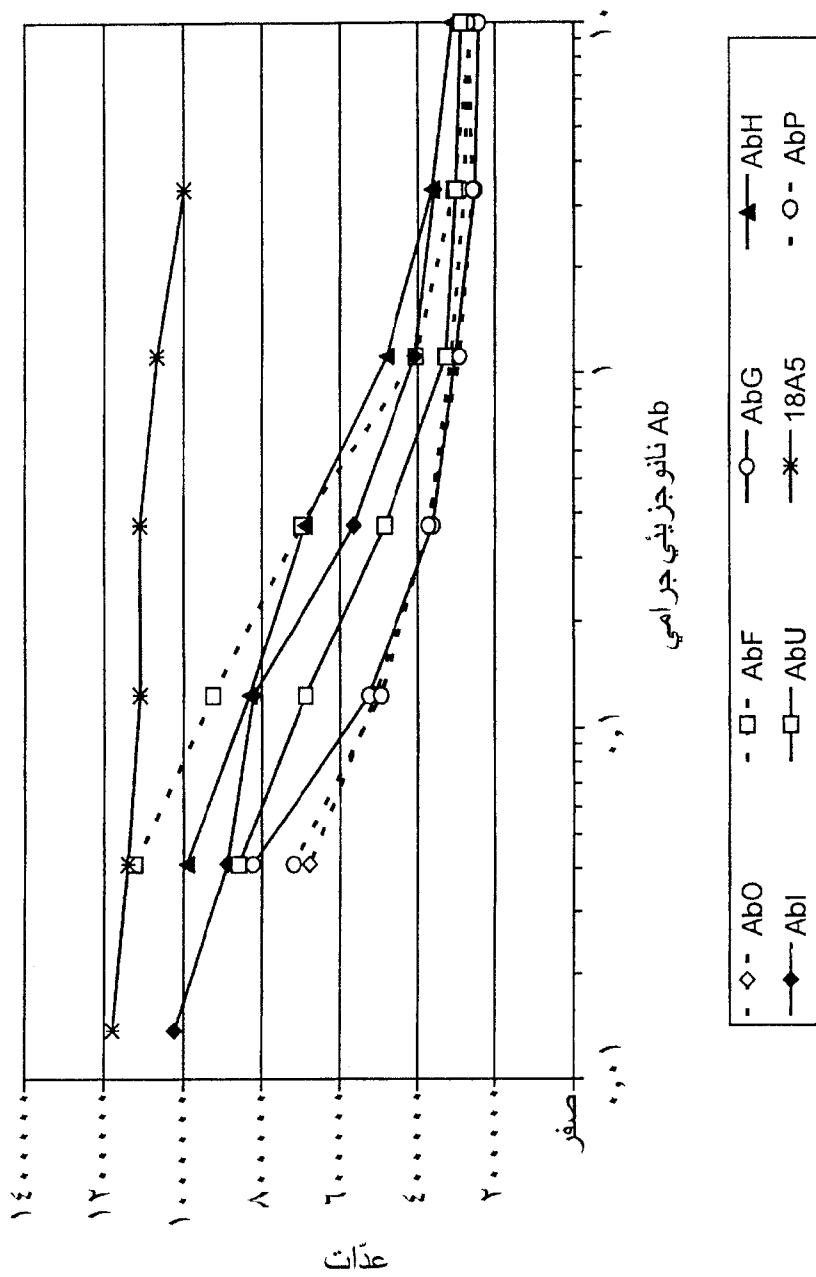


شكل ٩ (ز)

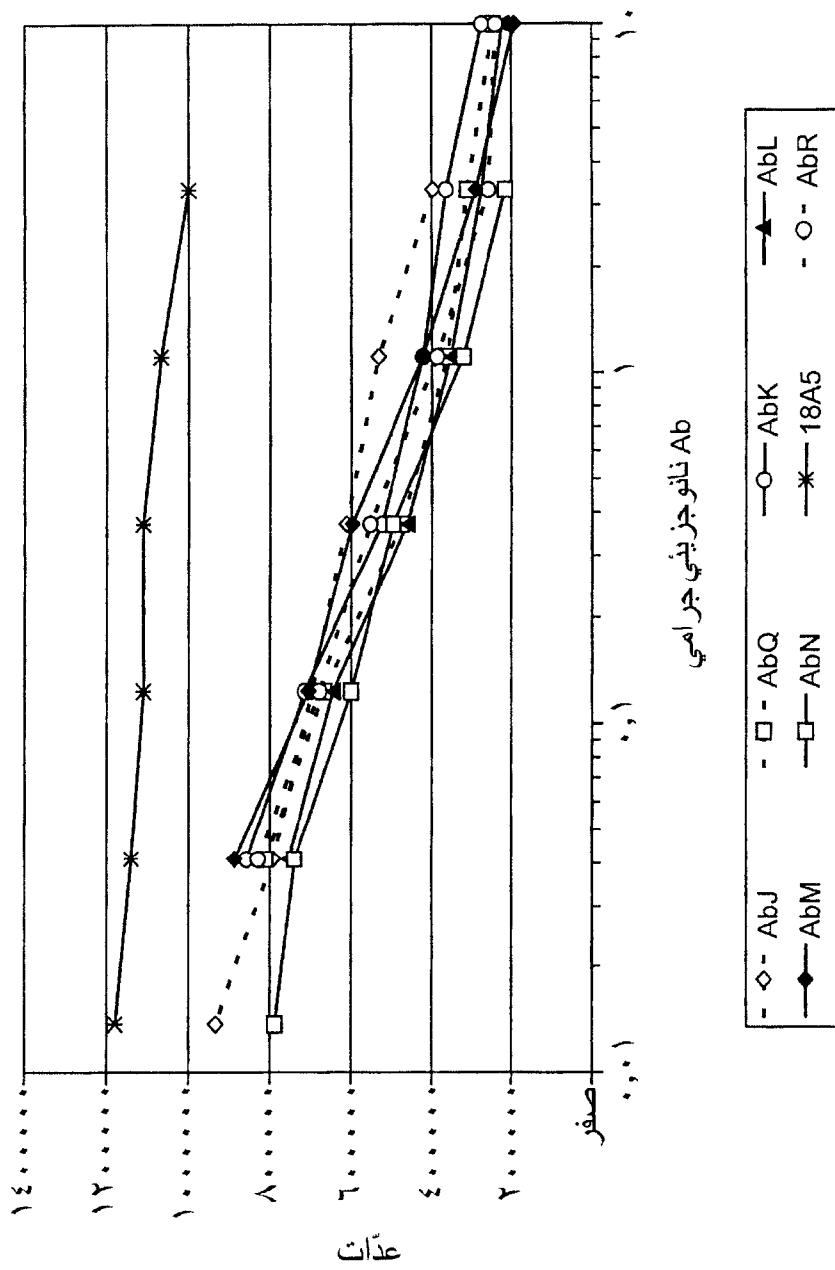


۹۱/۲۰

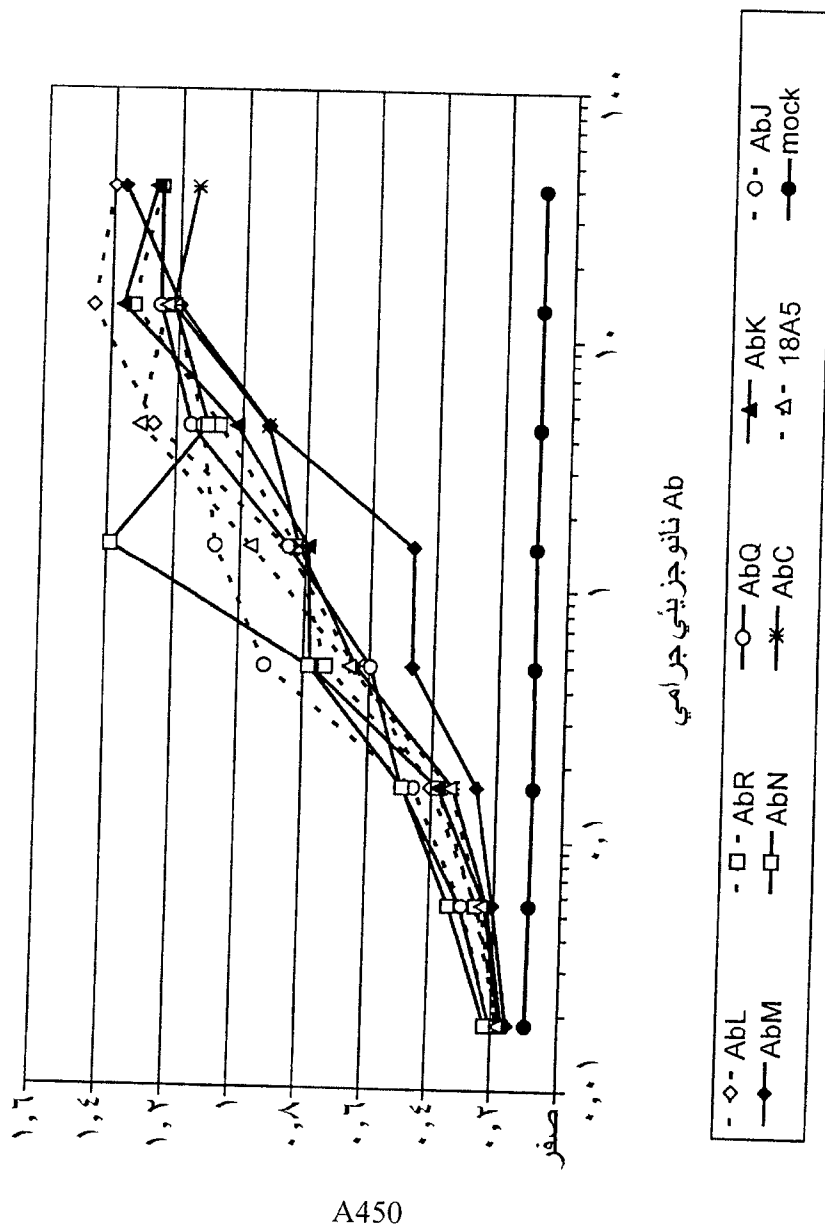
شکل ۵ (ح)



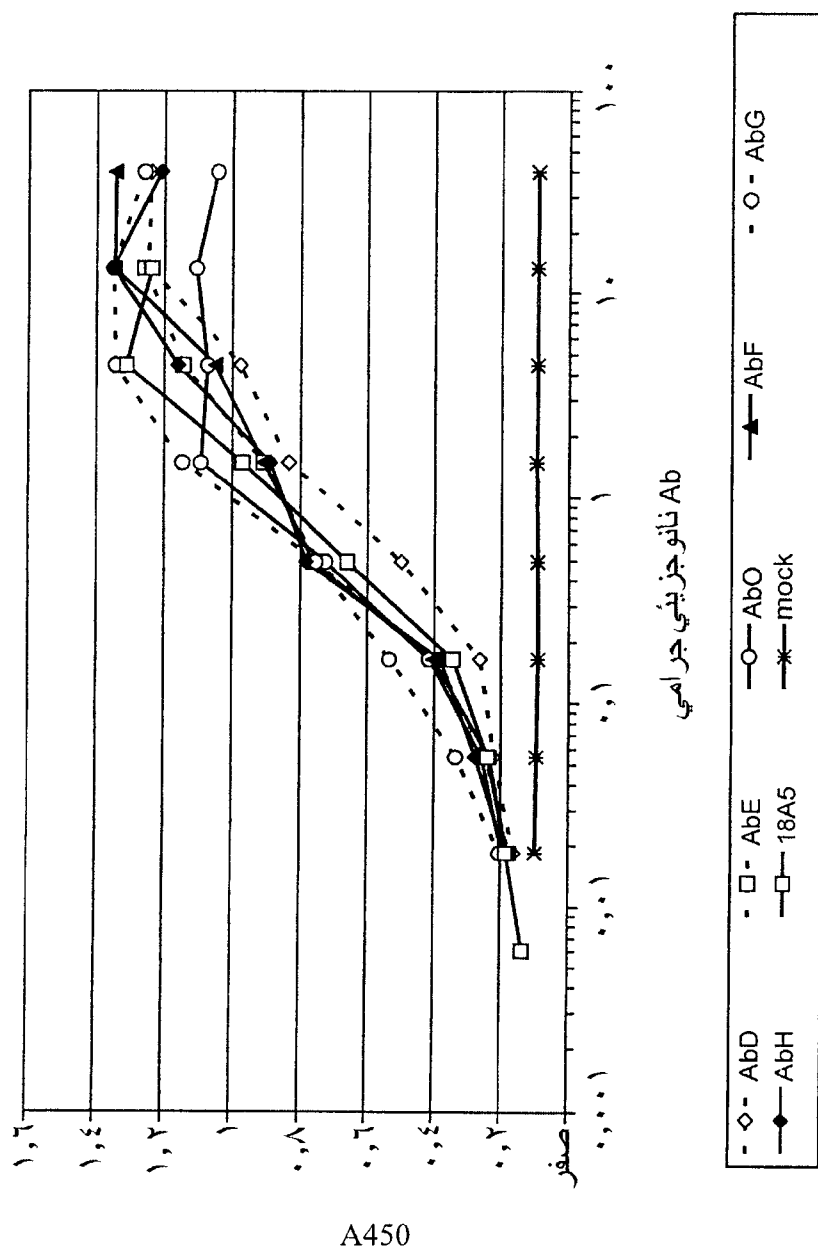
شكل ٥ (ط)



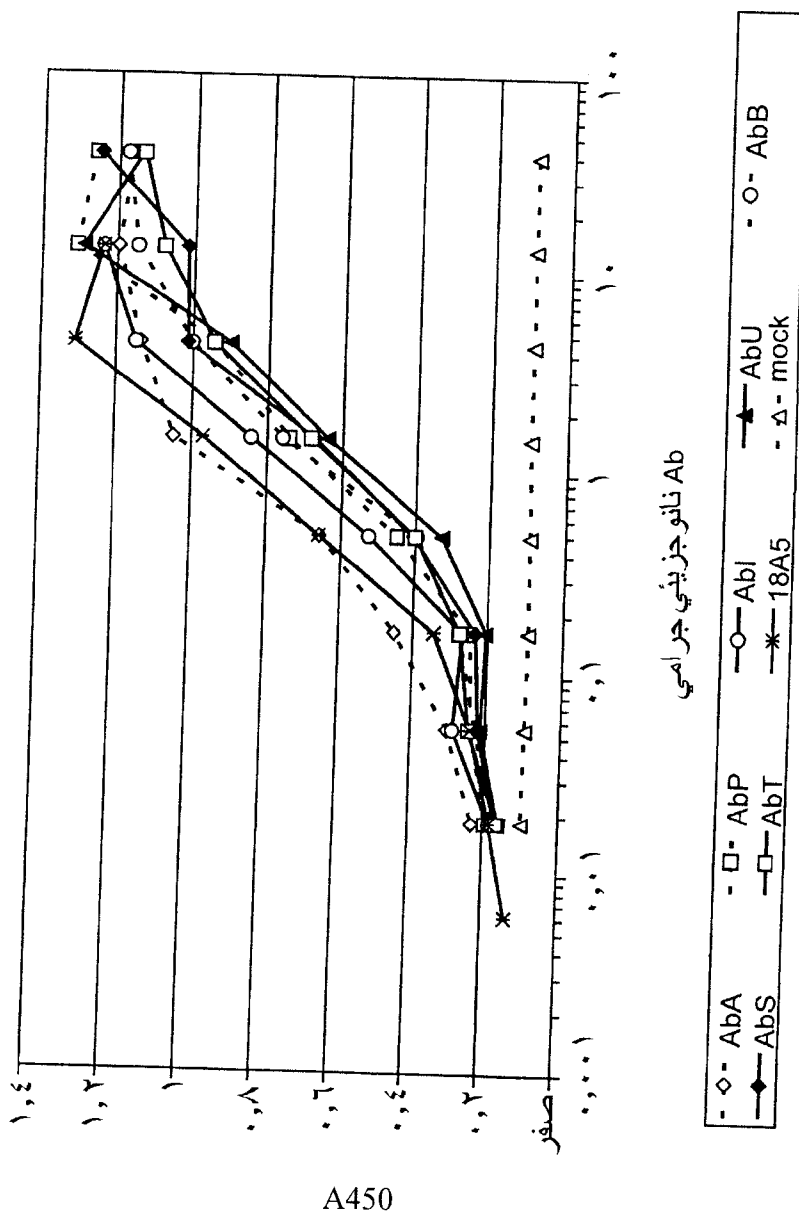
شکل ۶ (أ)



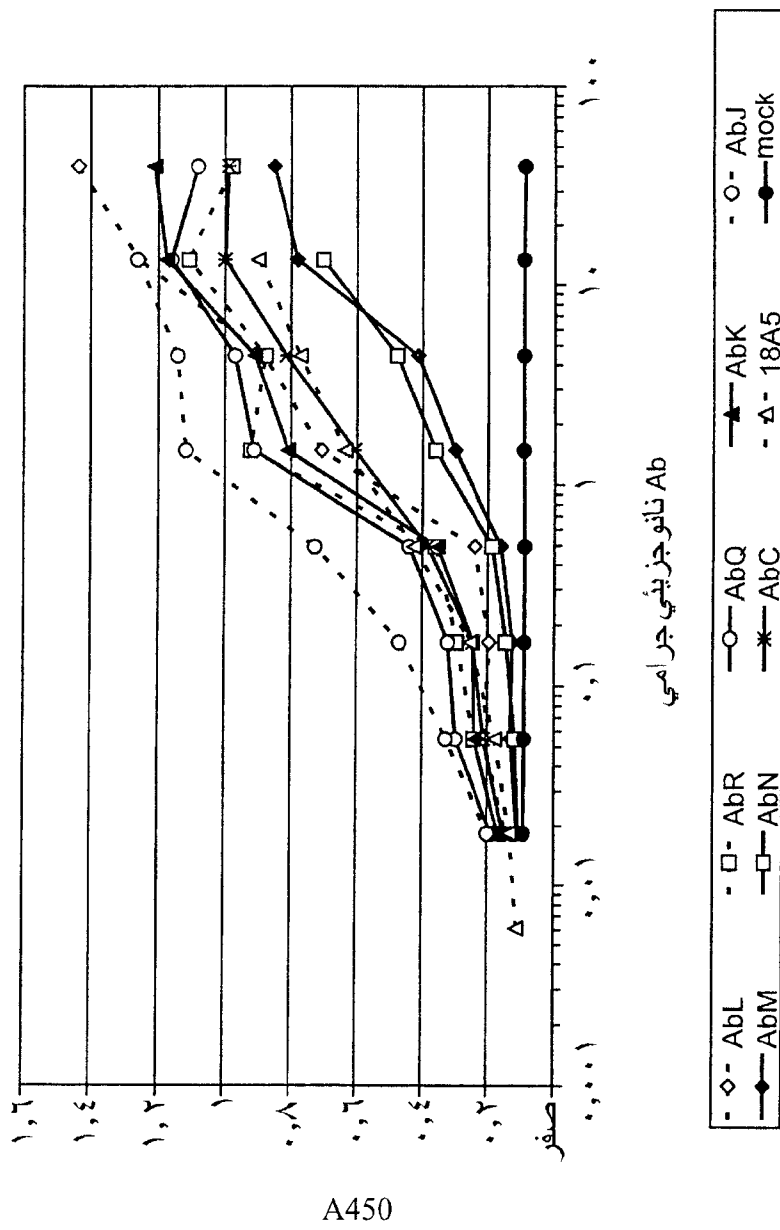
شكل ٦ (ب)



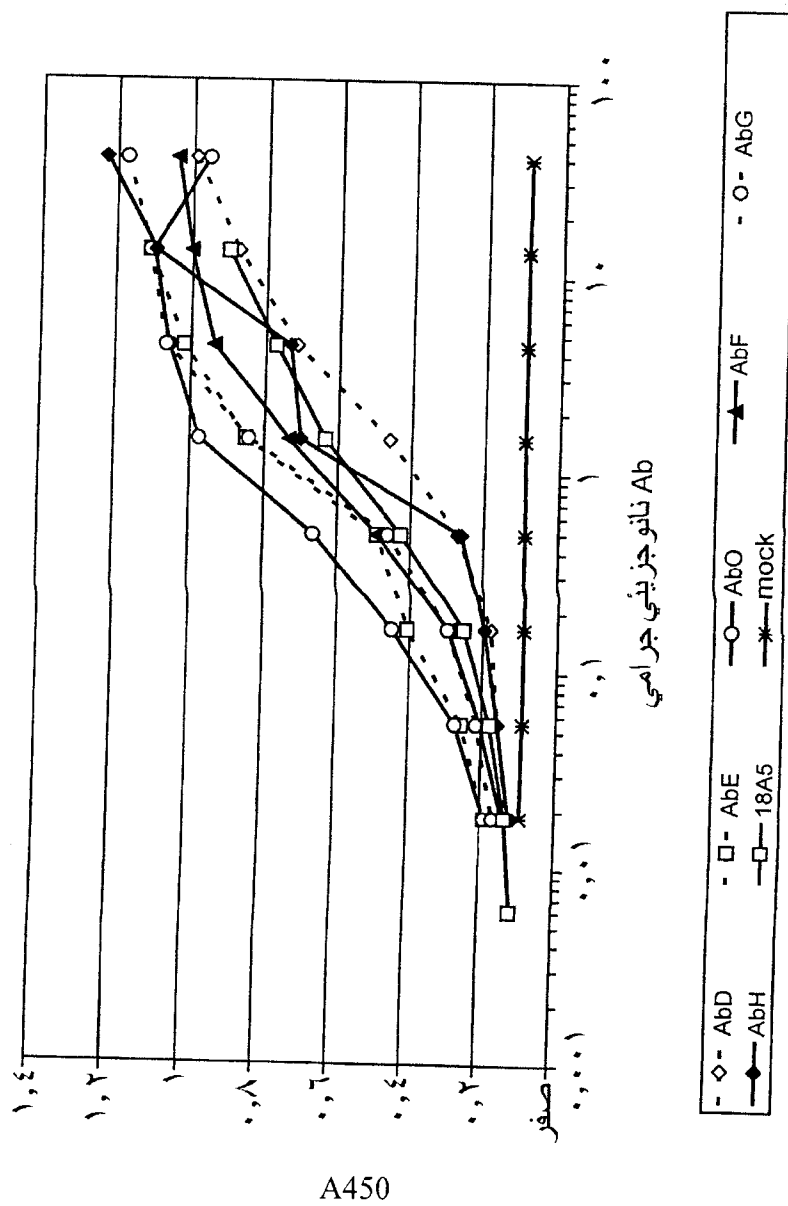
شکل ۶ (ج)



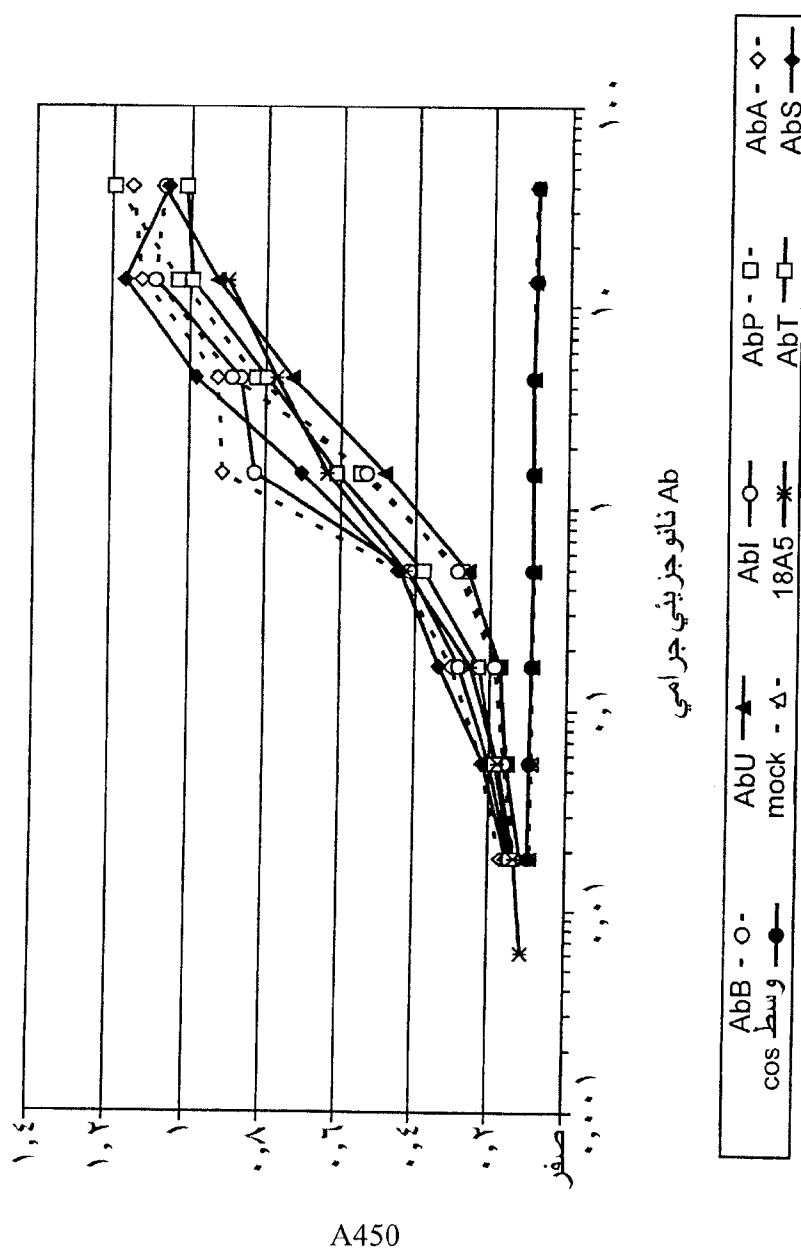
شکل ۶ (د)



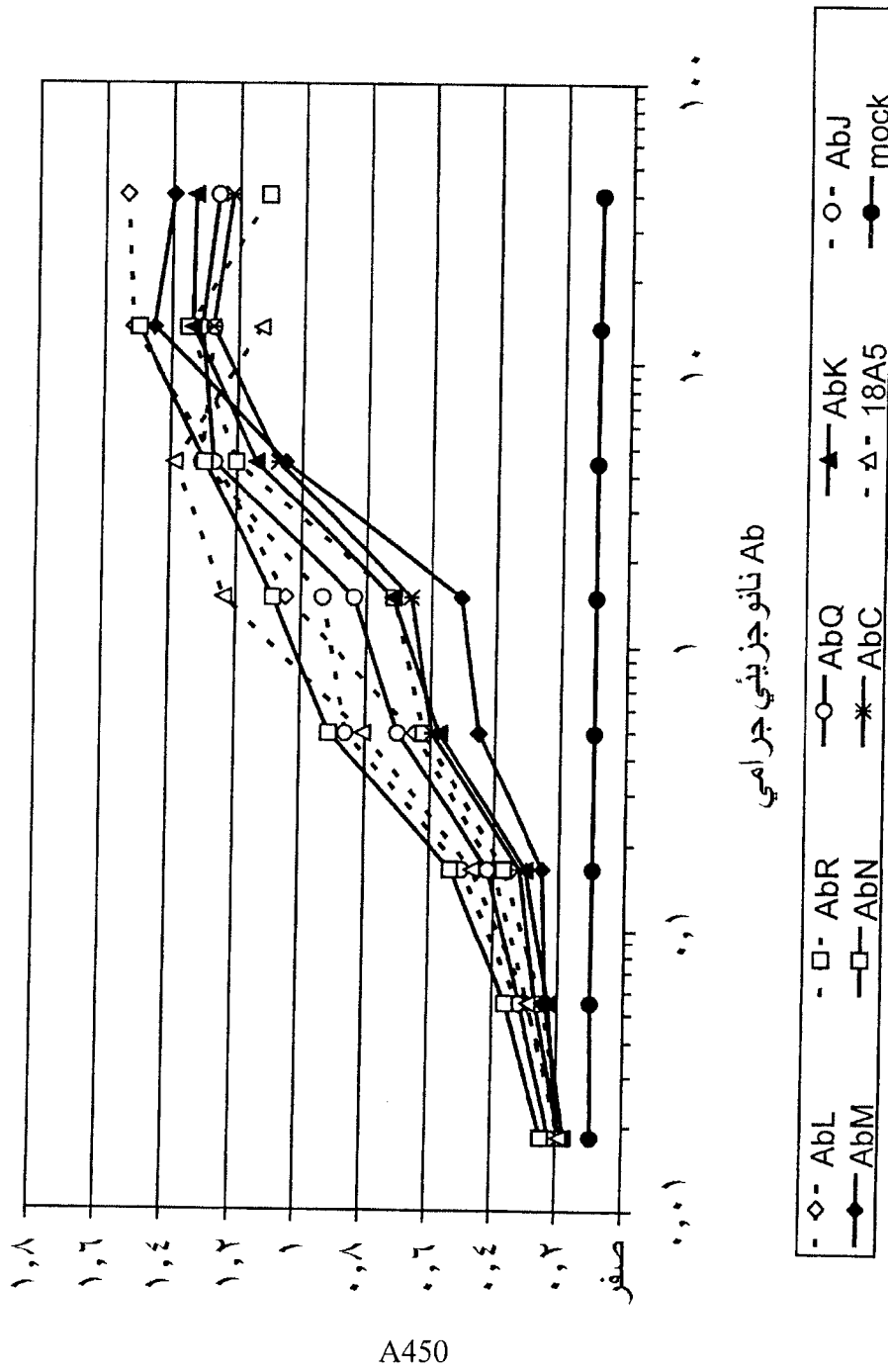
شكل ٦ (هـ)



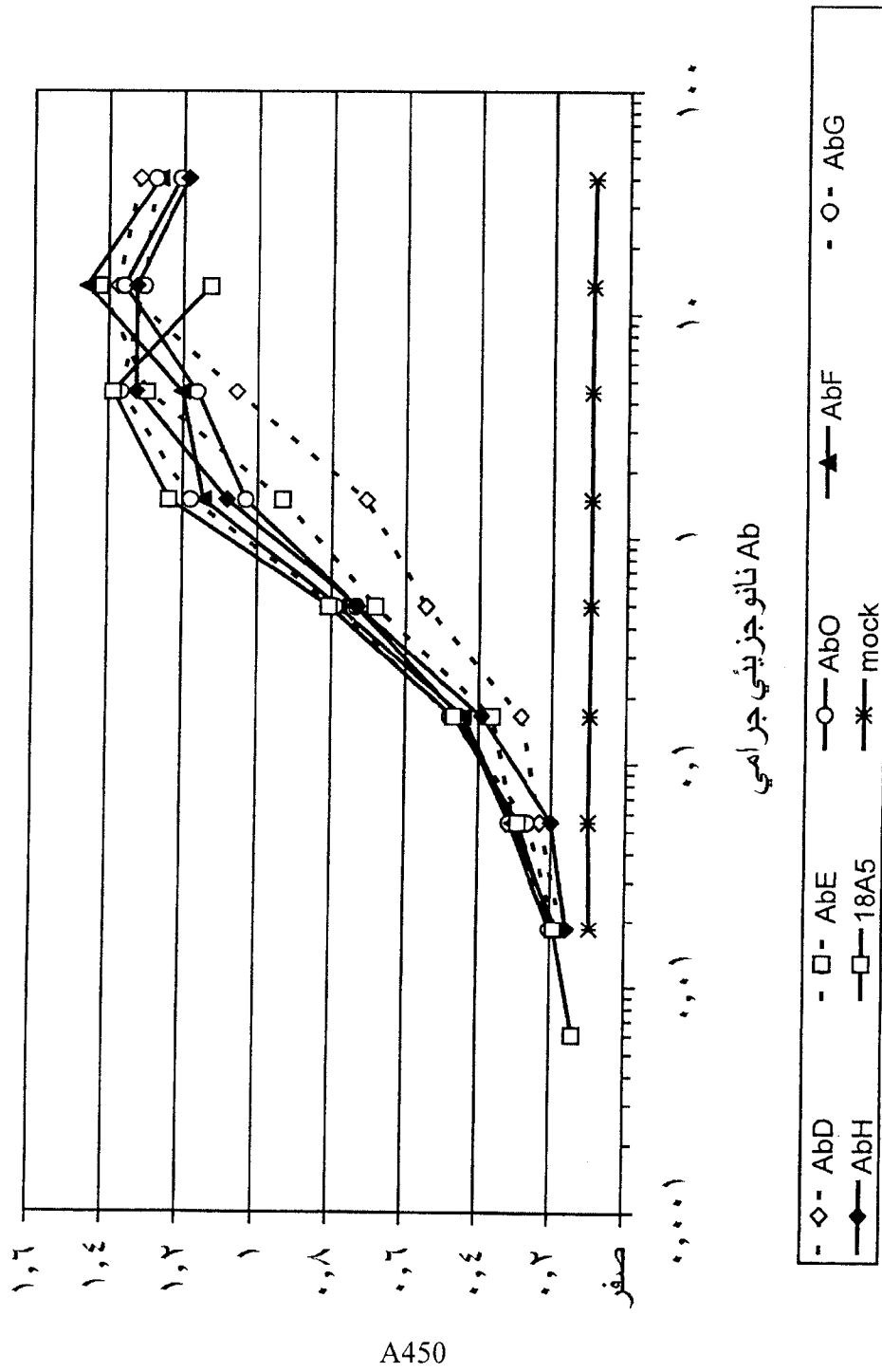
شکل ۶ (و)



شكل ٦ (ز)

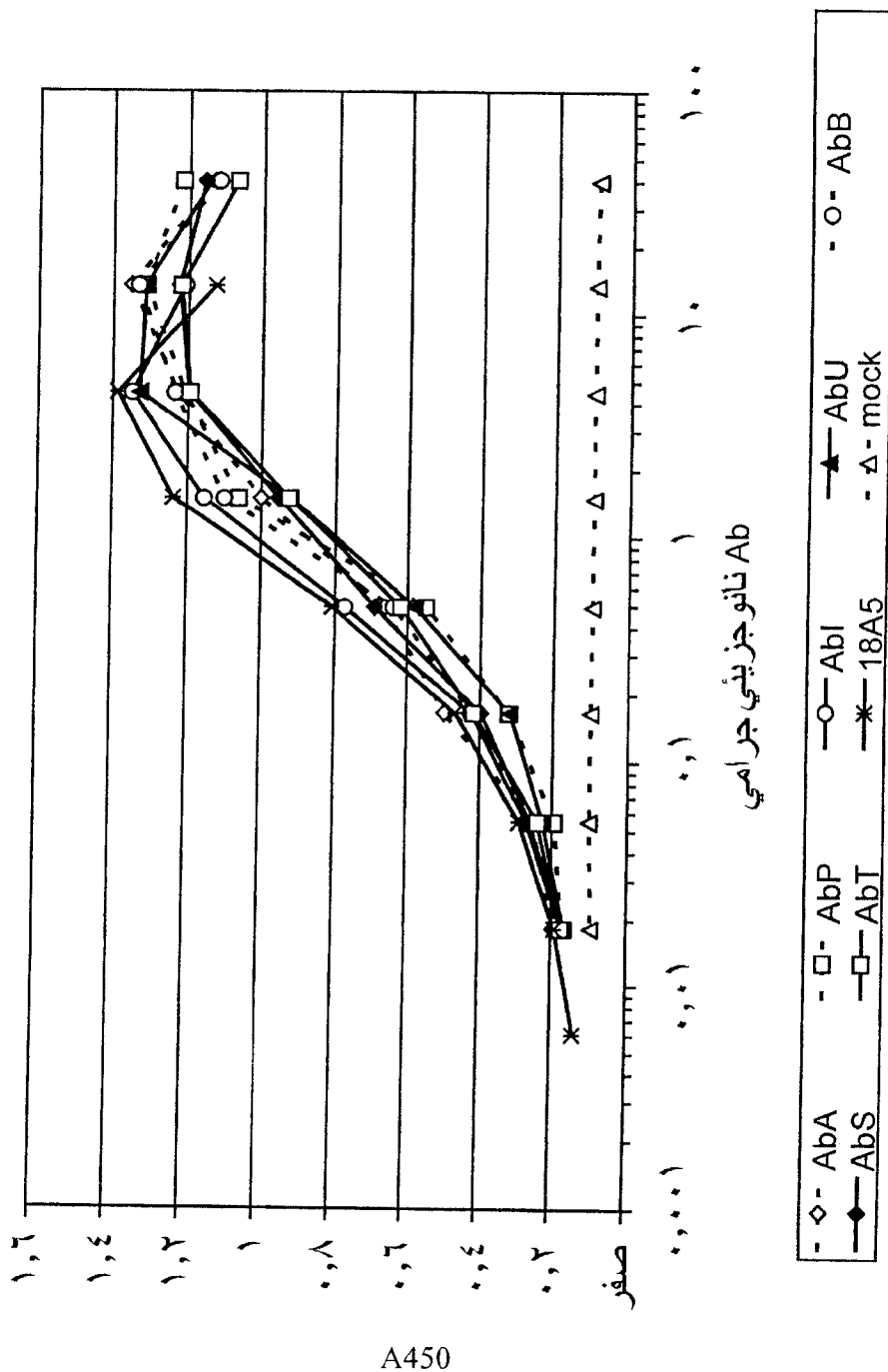


شكل ٦ (ح)

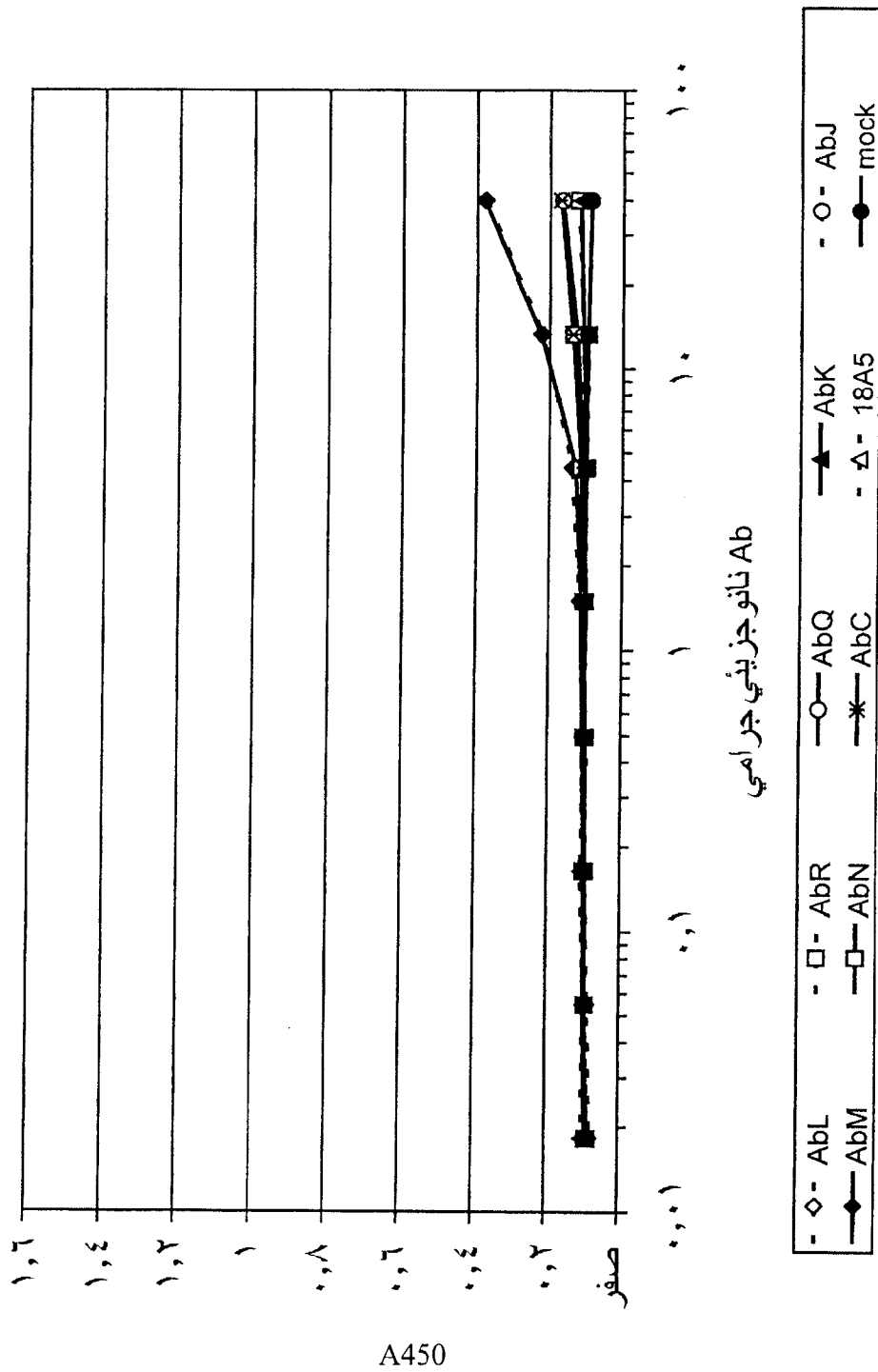


٩١/٣٠

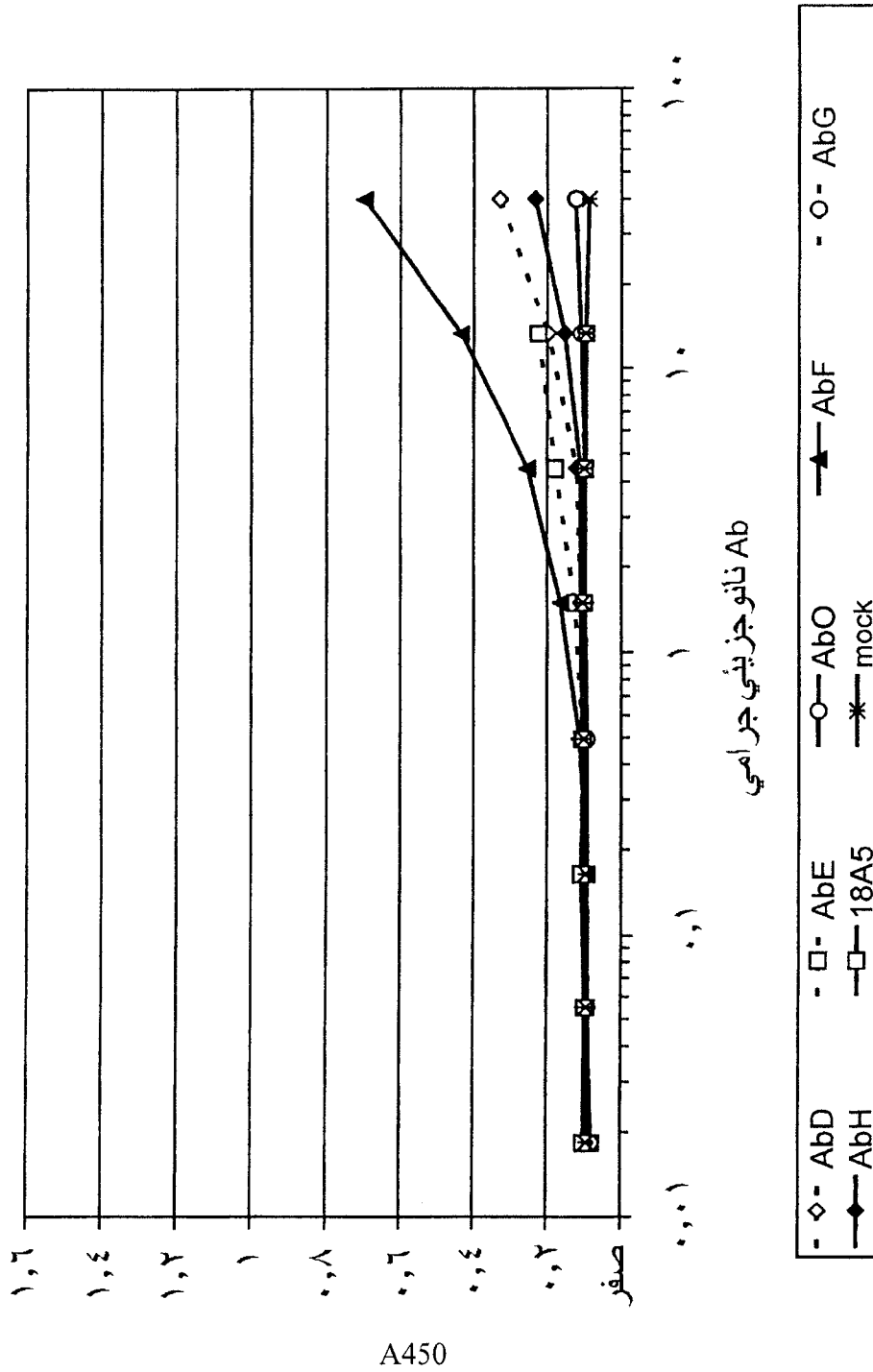
شكل ٦ (ط)



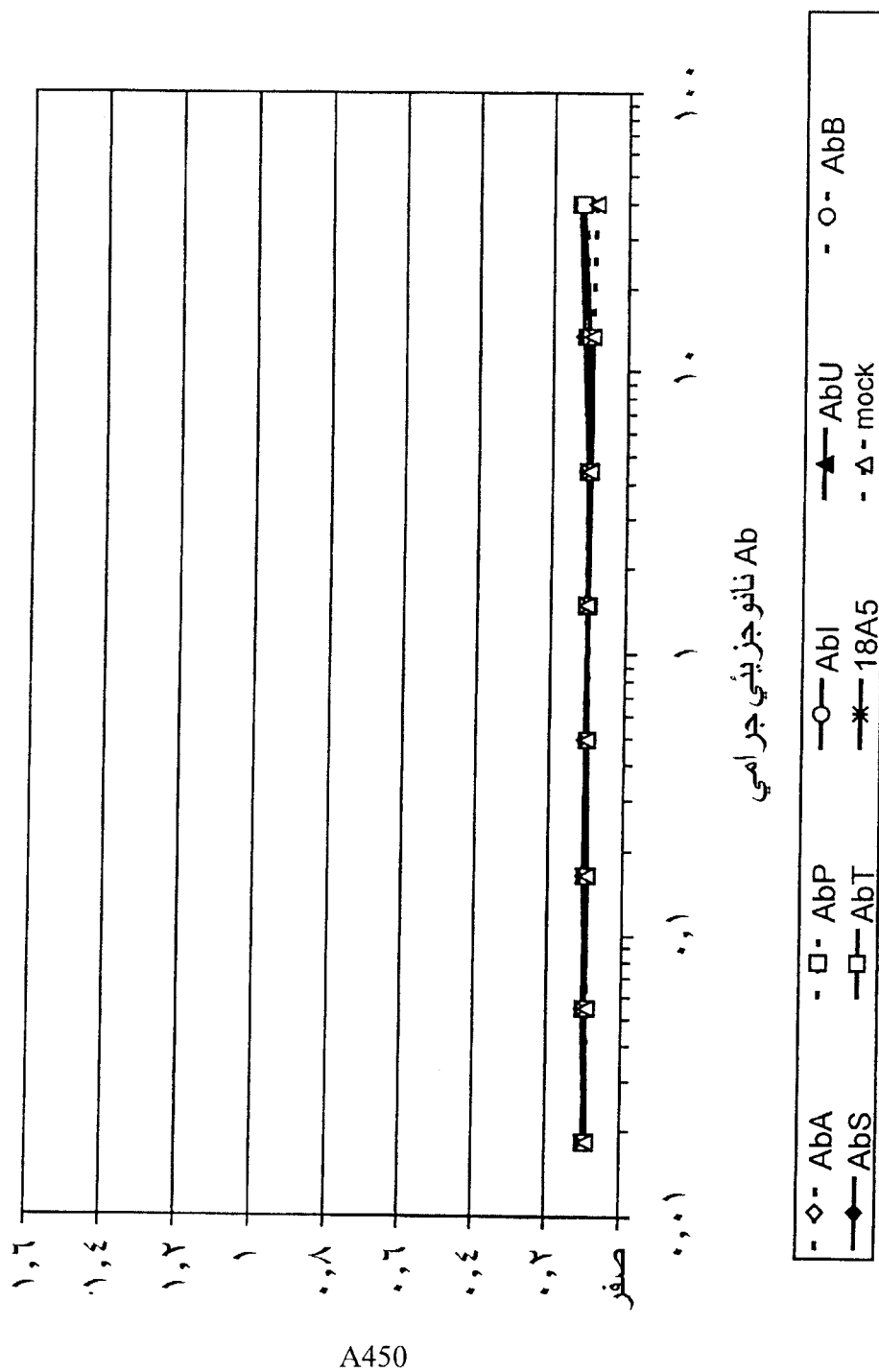
شکل ۶ (ی)



شكل ٦ (ك)

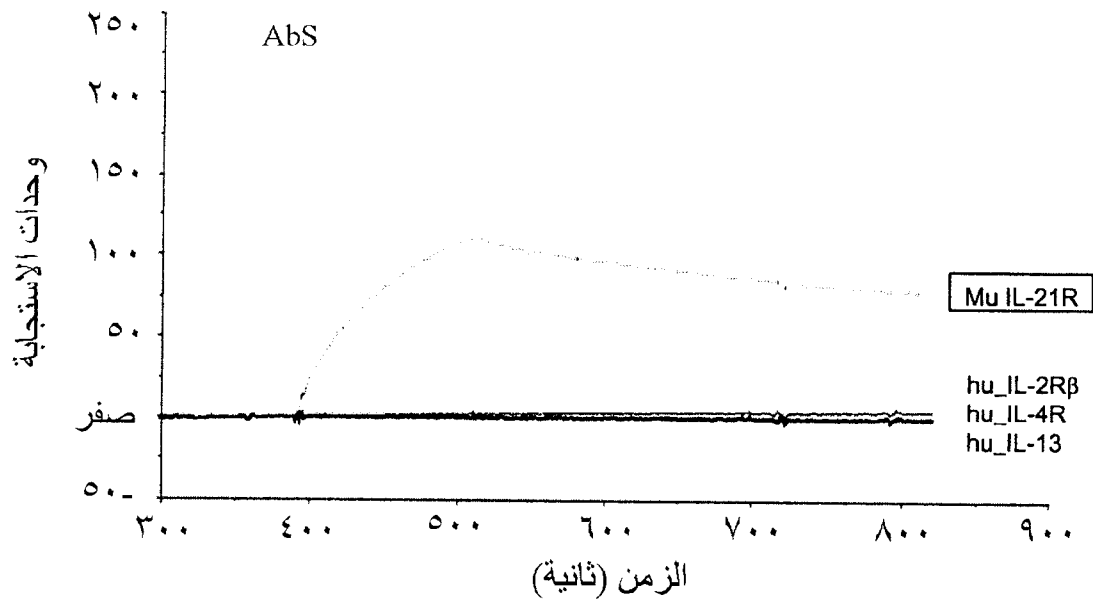


شكل ٦ (ج)



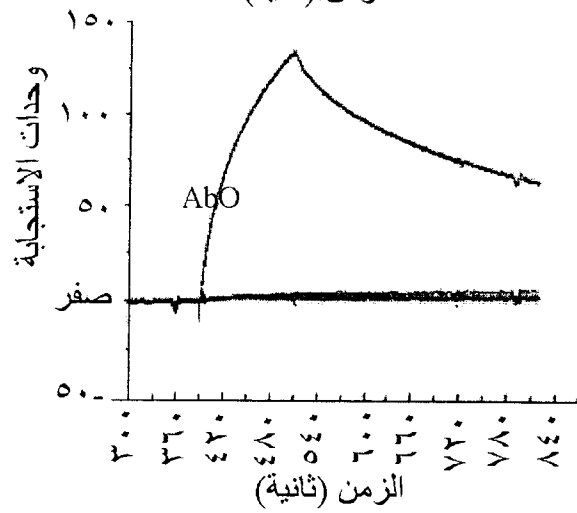
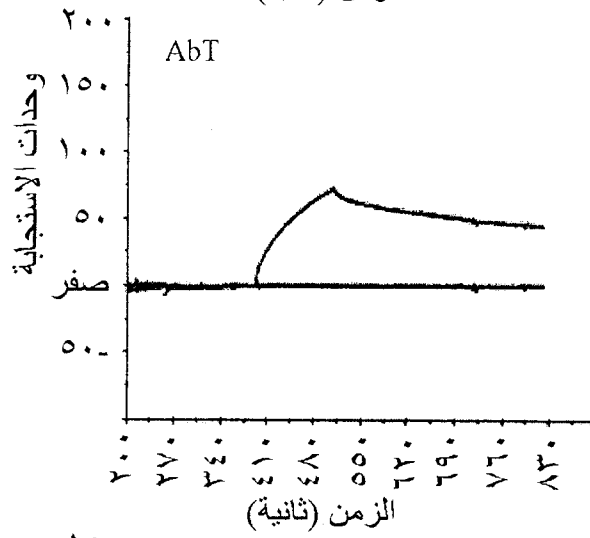
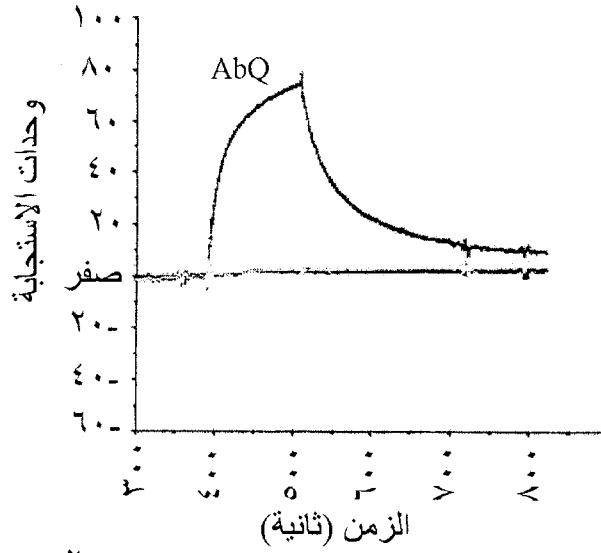
٩١/٣٤

شكل ٧ (أ)



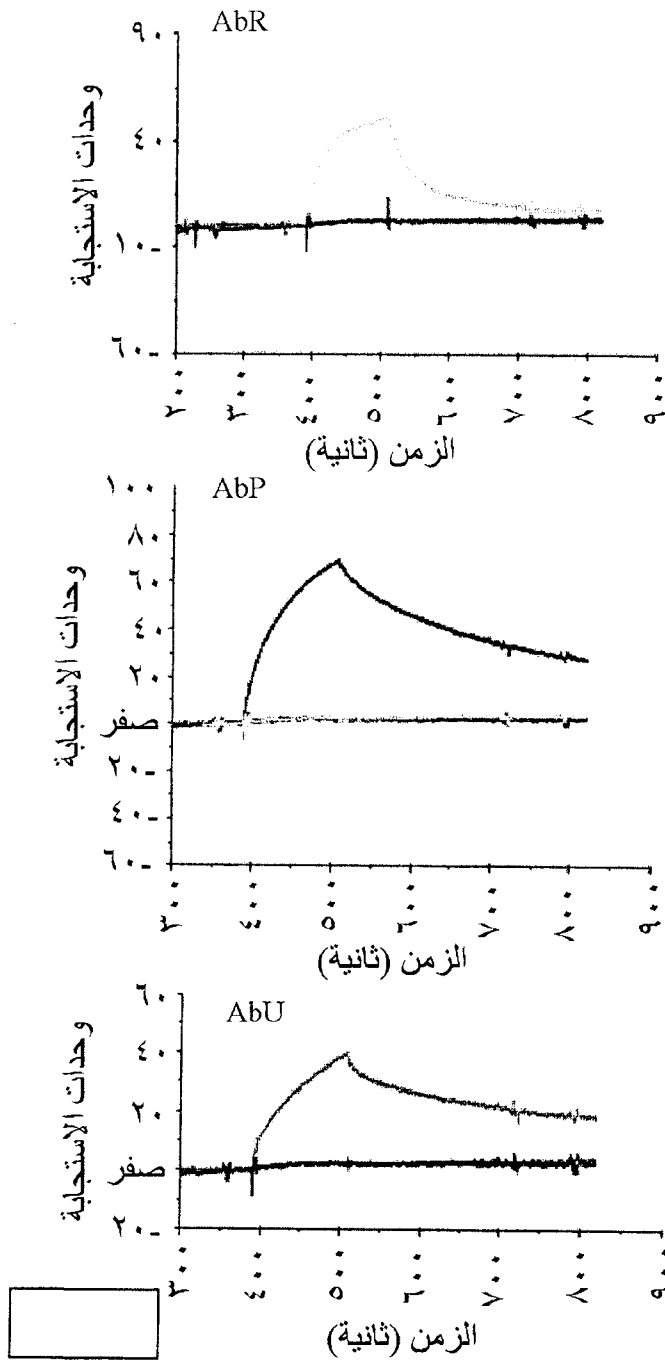
٩١/٣٥

شكل ٧ (ب)

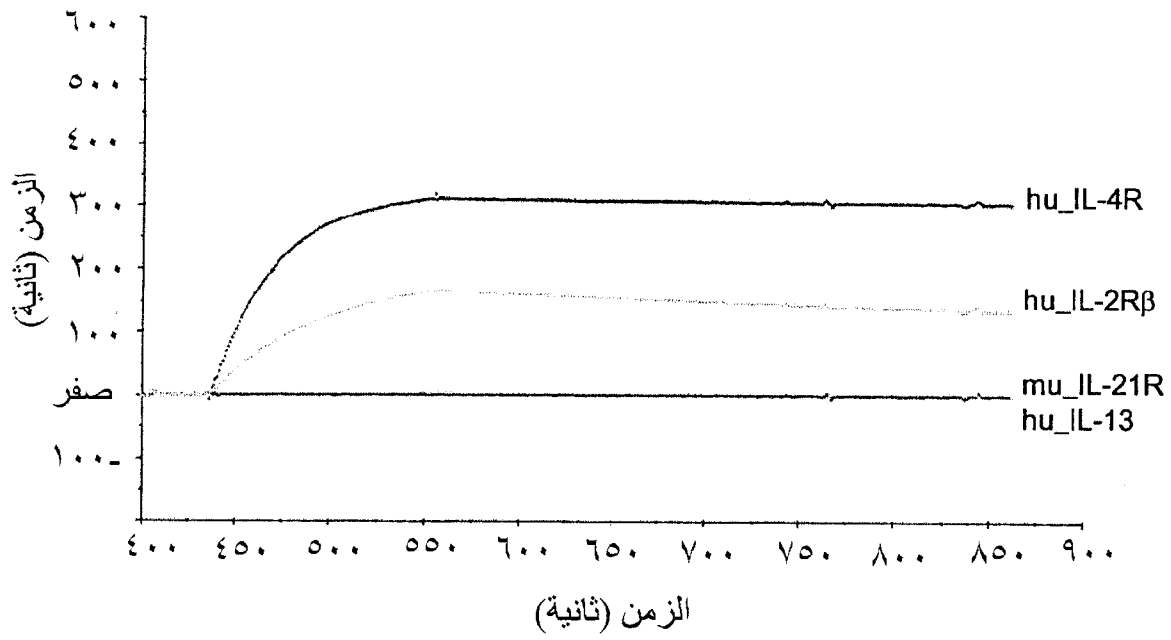


٩١/٣٦

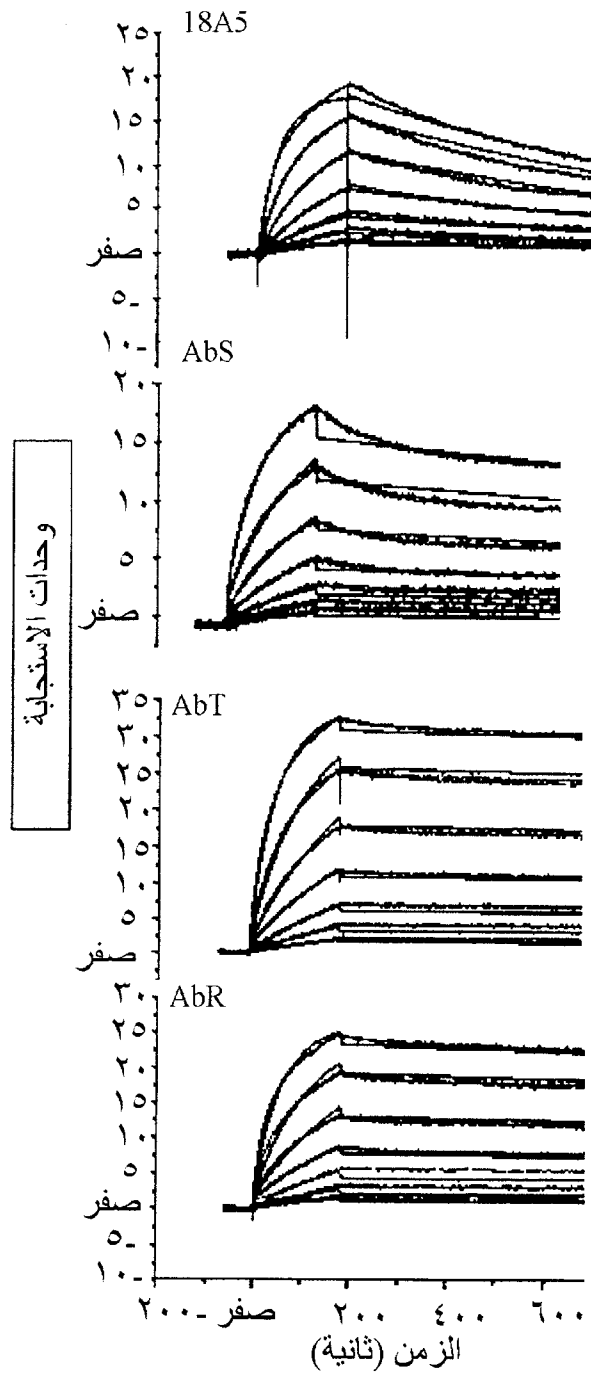
شكل ٧ (ج)



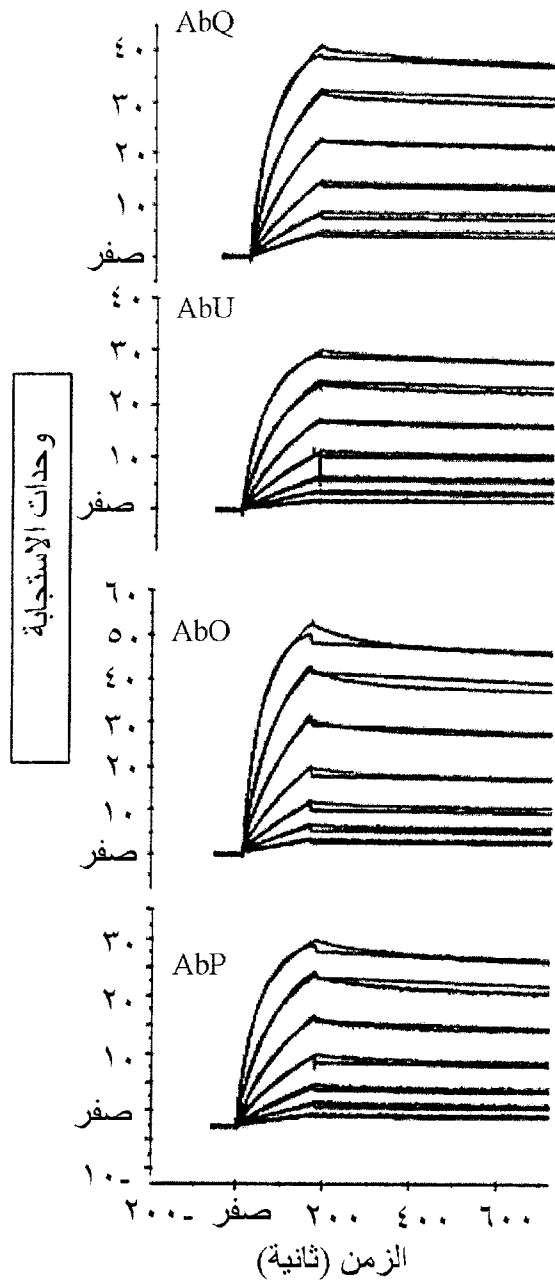
شكل ٧ (د)



شكل ٨ (أ)

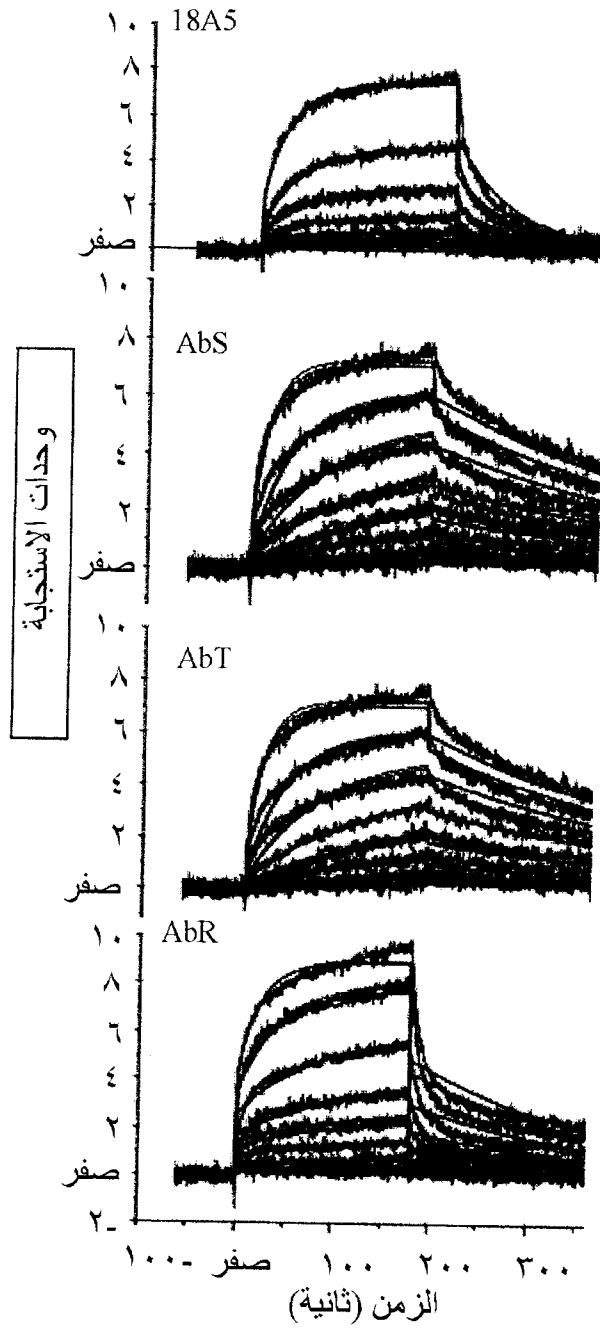


شكل ٨ (ب)

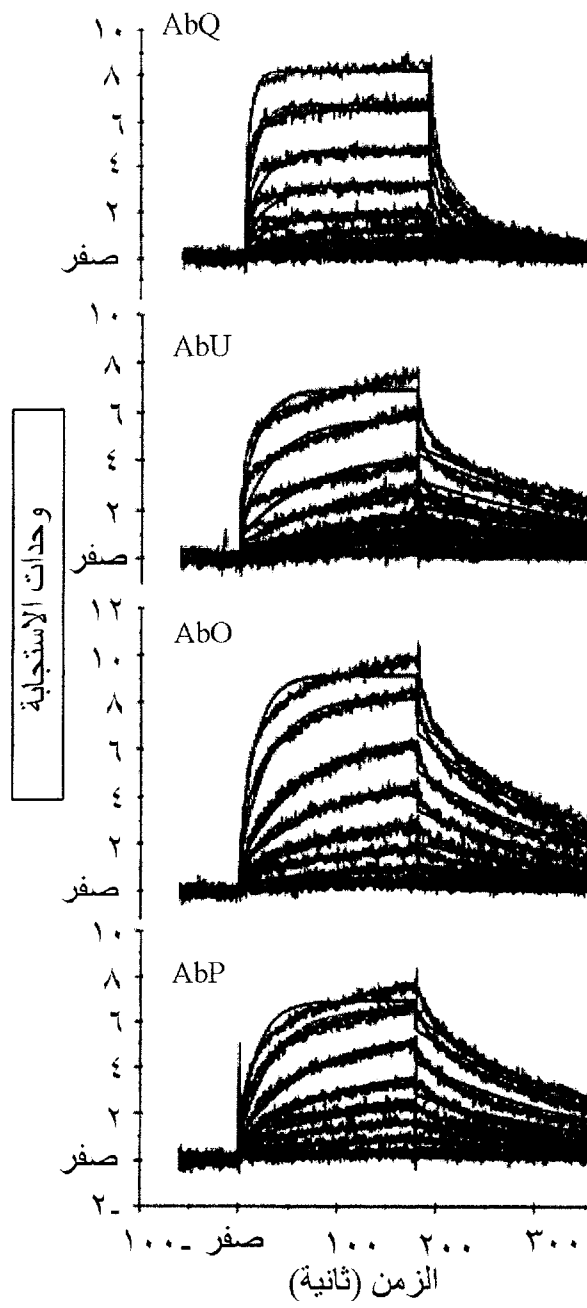


٩١/٤٠

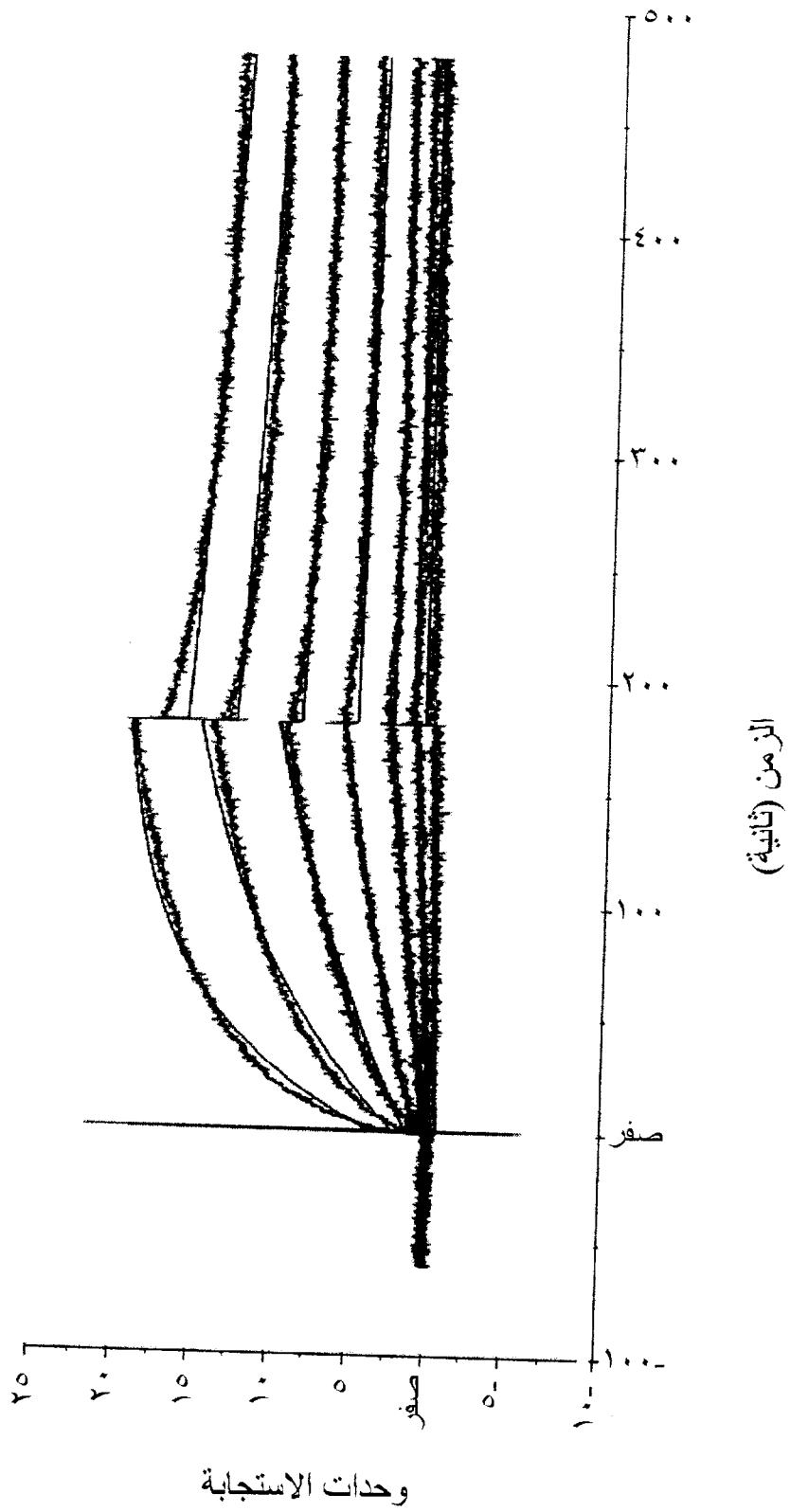
شكل ٨ (ج)



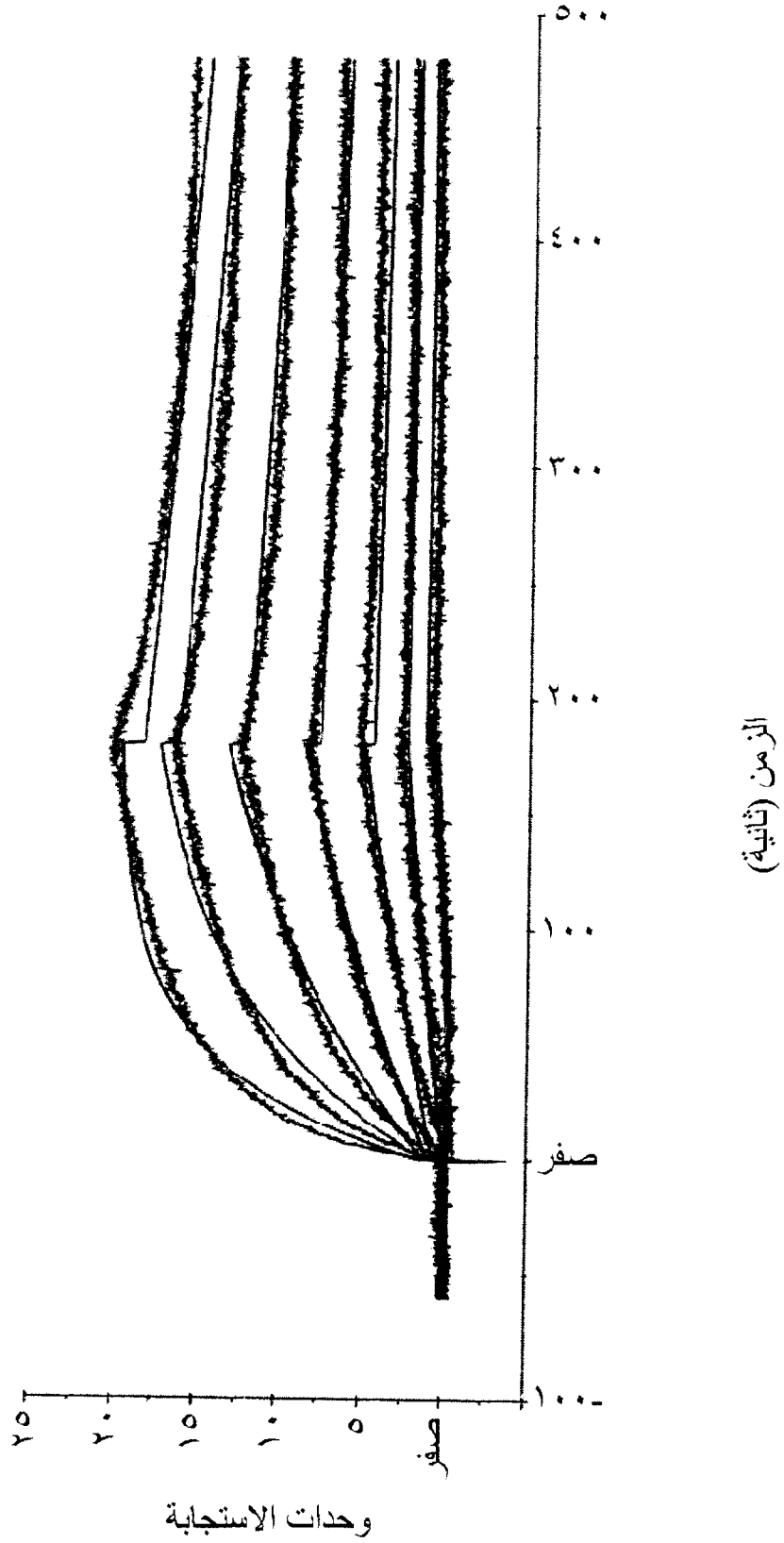
شكل ٨ (د)



شكل ٩ (أ)

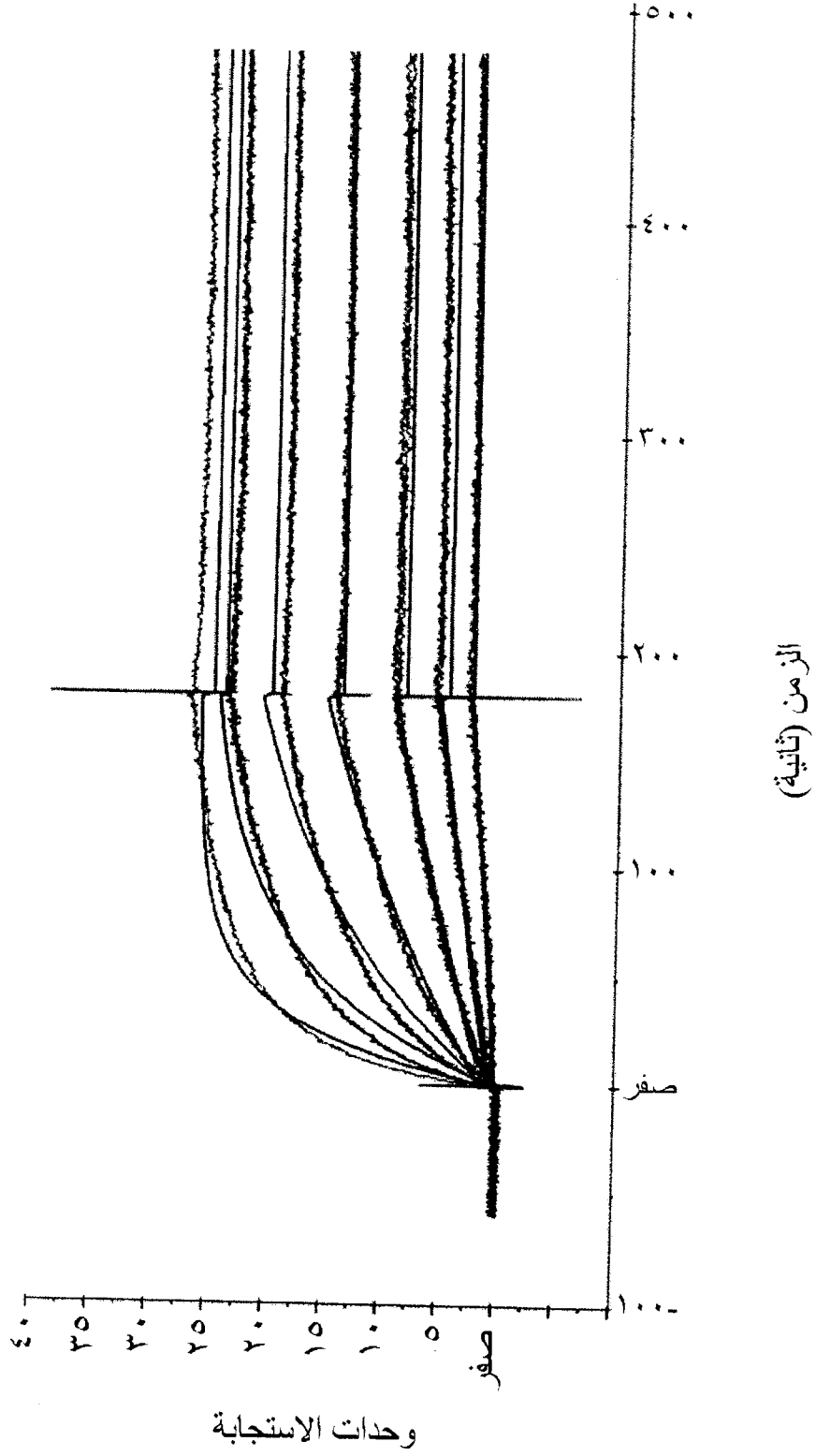


٩١/٤٣
شكل ٩ (ب)

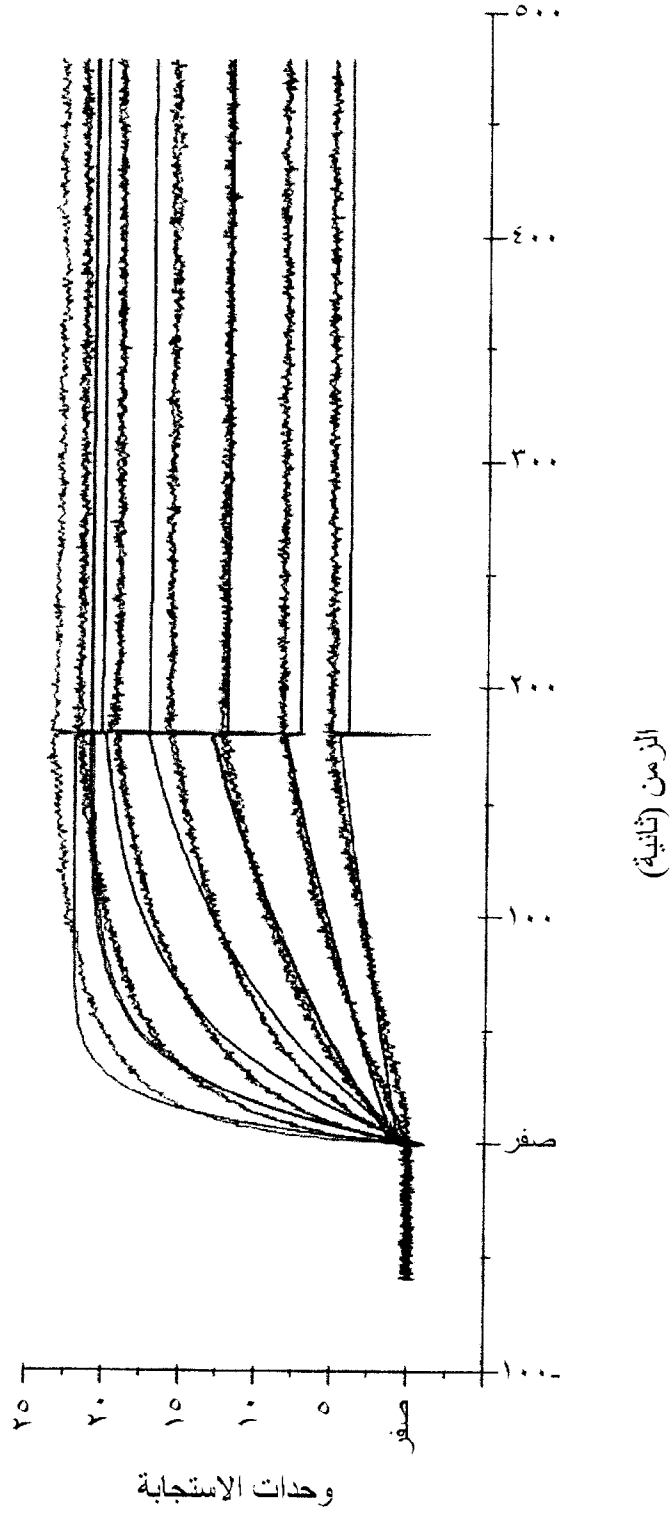


٩١/٤٤

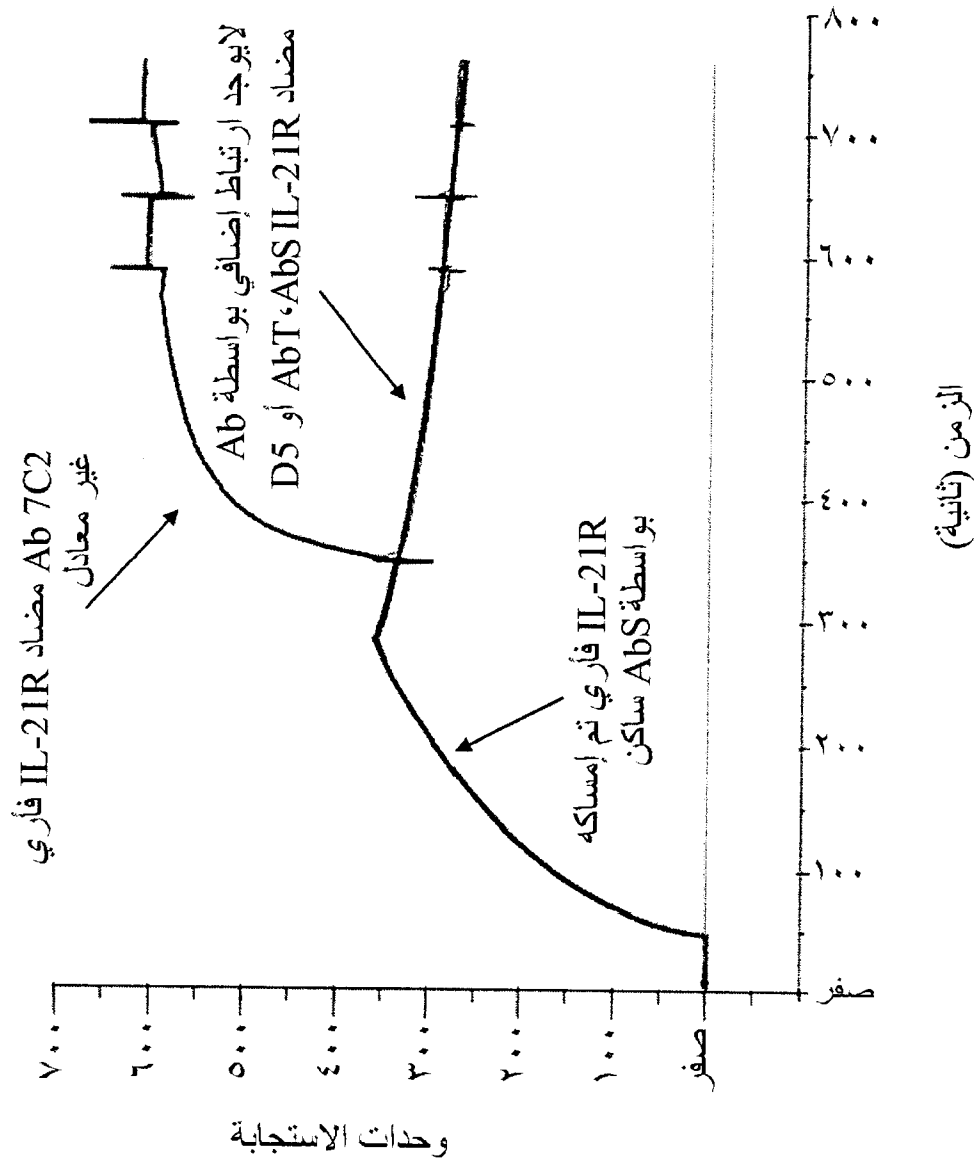
شكل ٩ (ج)



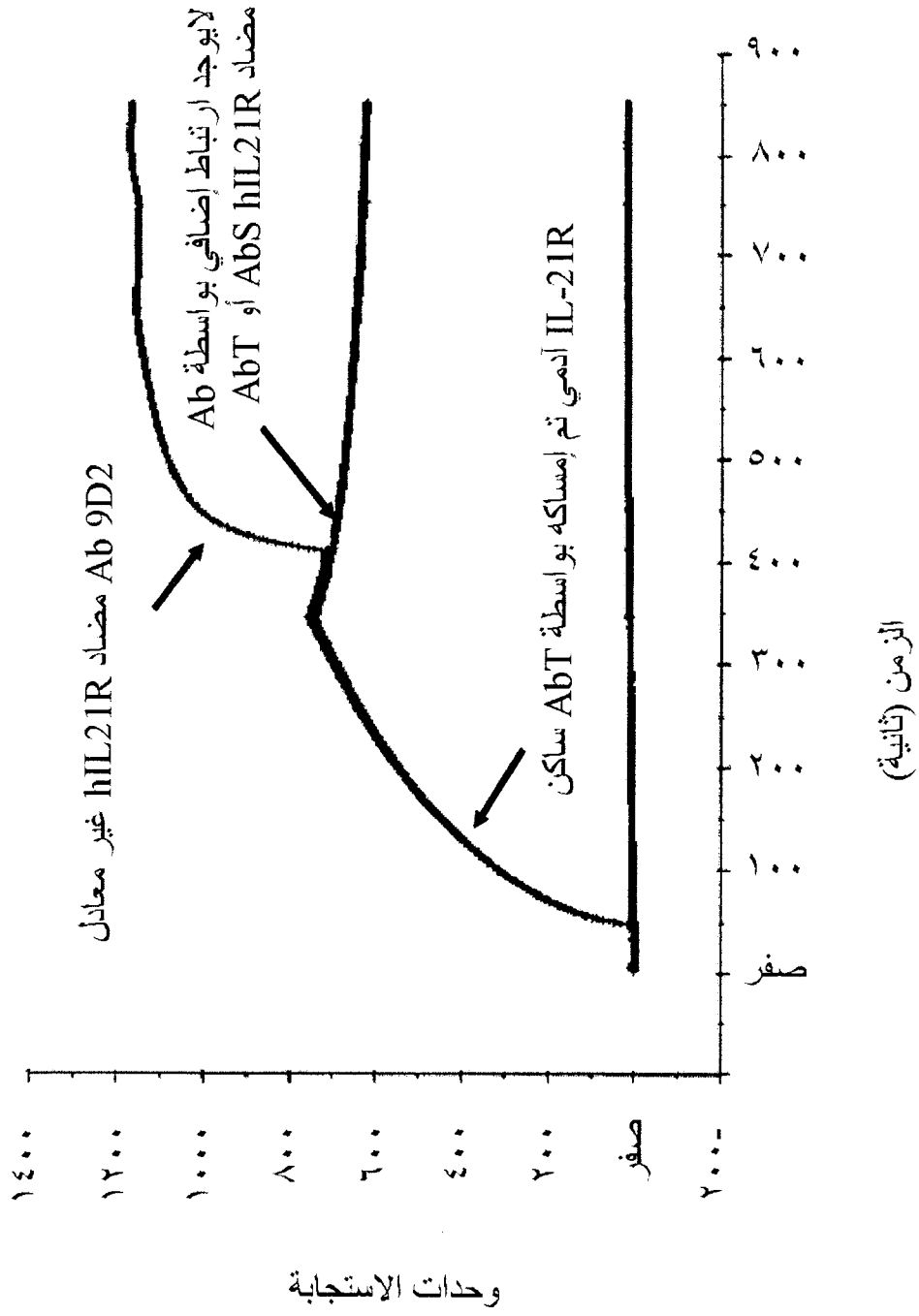
شكل ٩ (د)



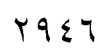
شكل ١٠ (أ)



شكل ١٠ (ب)

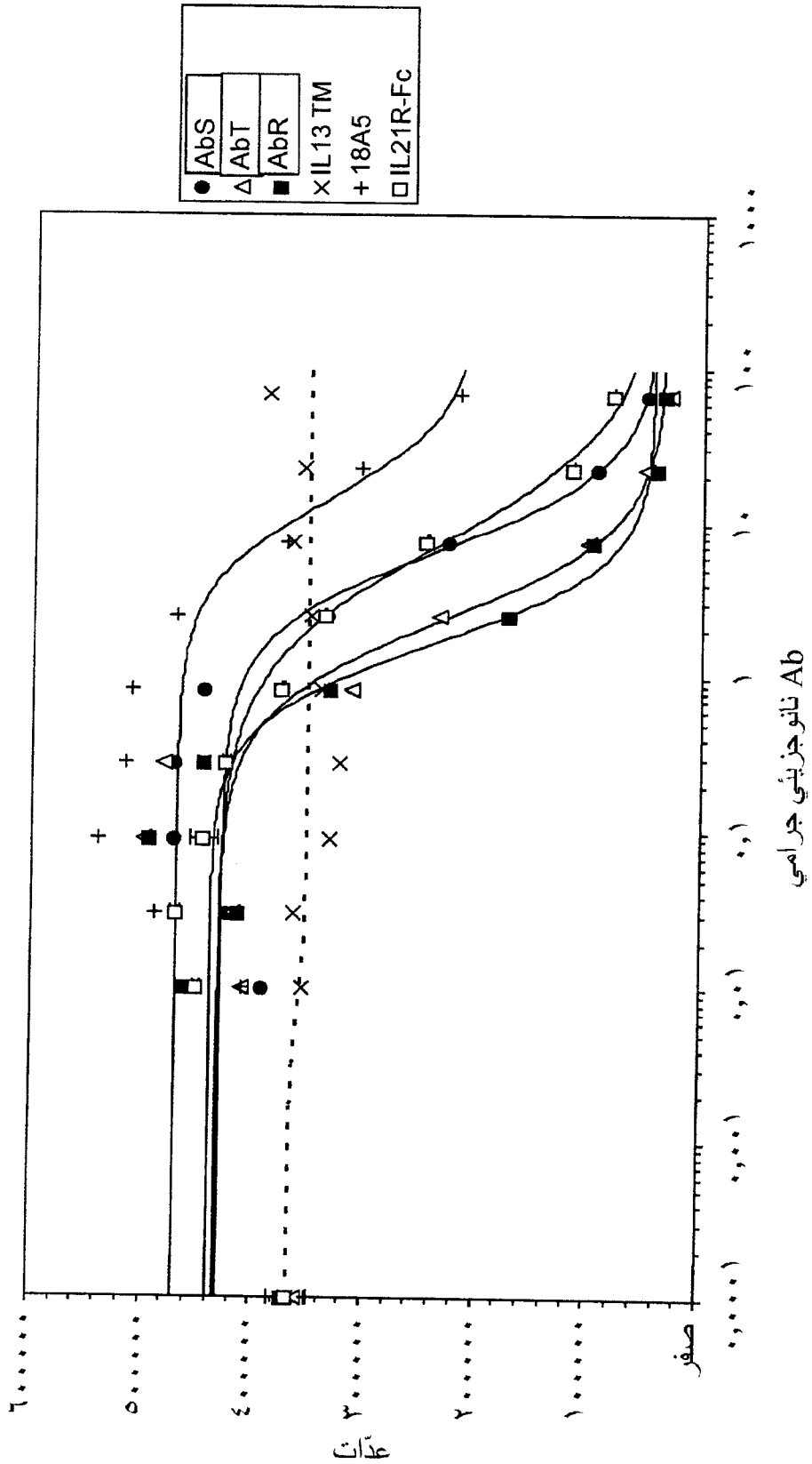




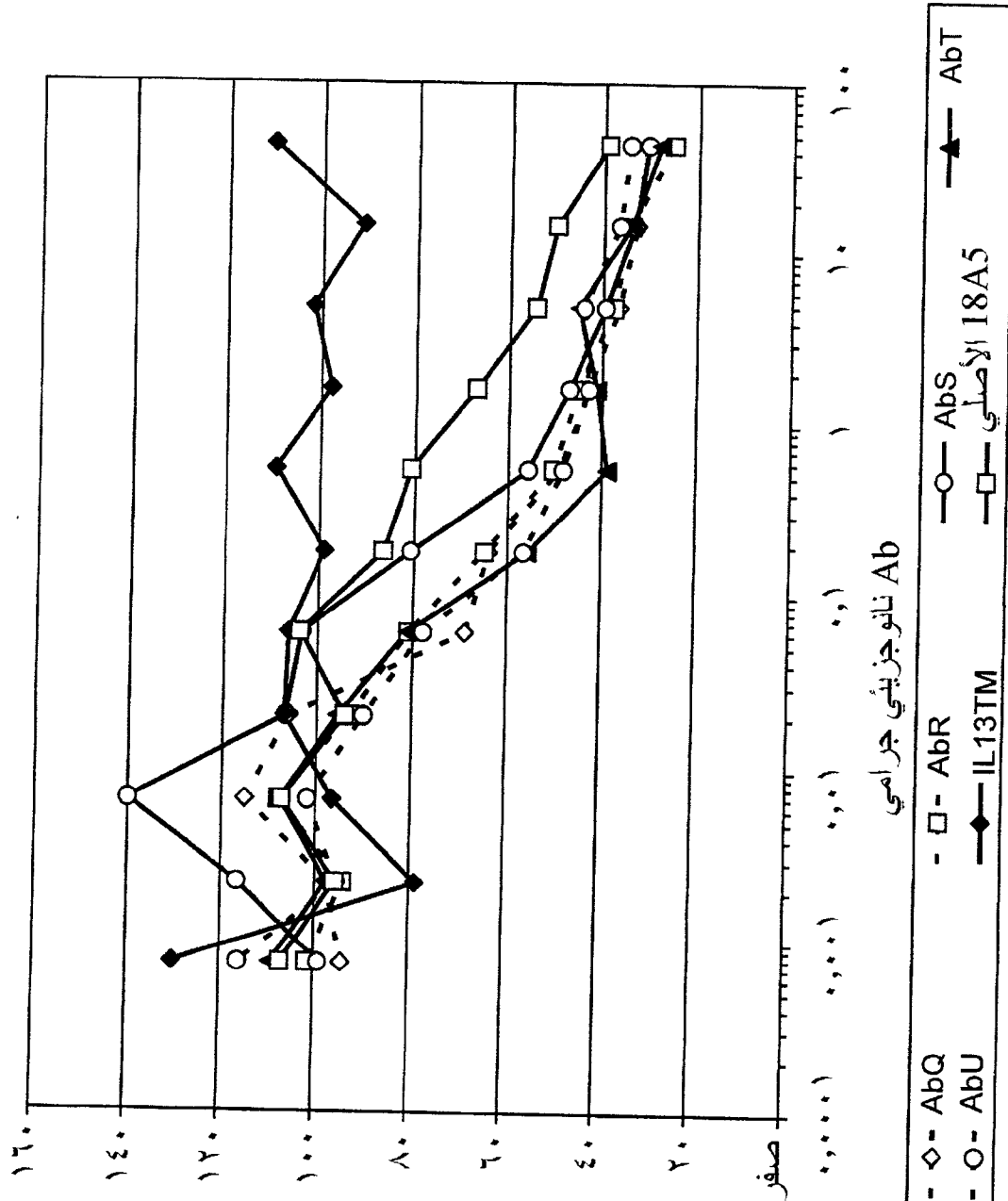


۹۱/۵۰

شکل ۱۱ (ب)

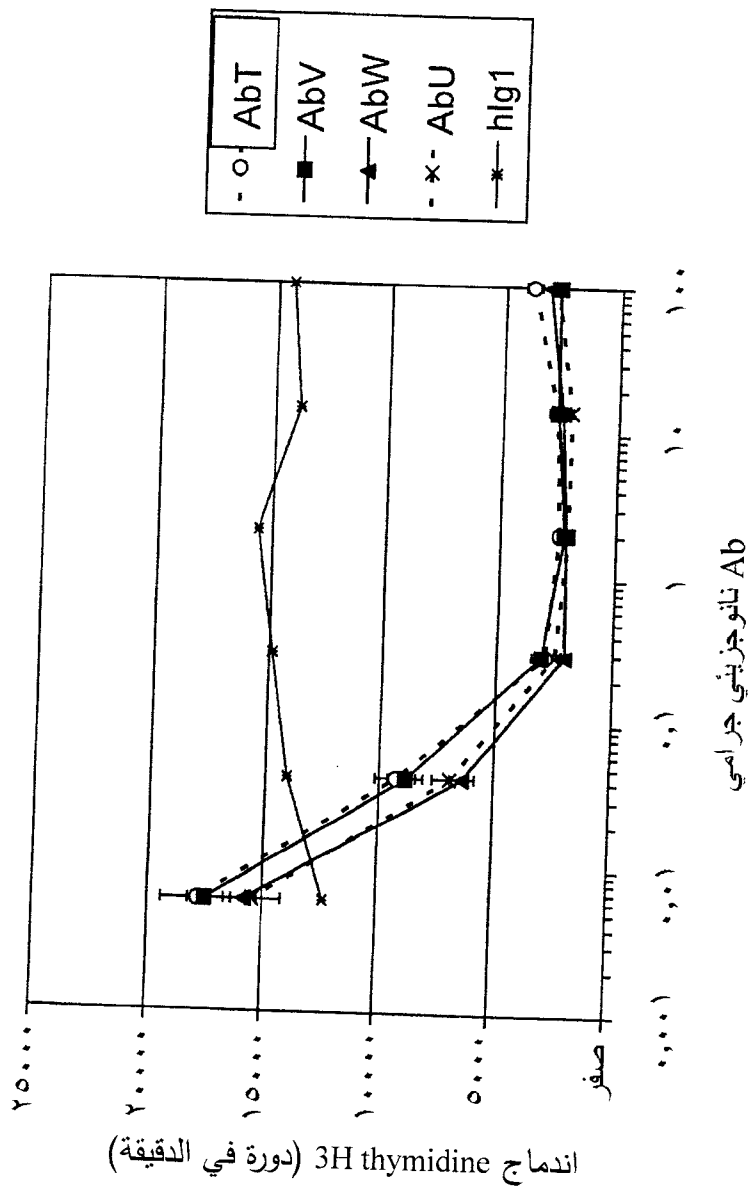


شكل ١٢ (أ)



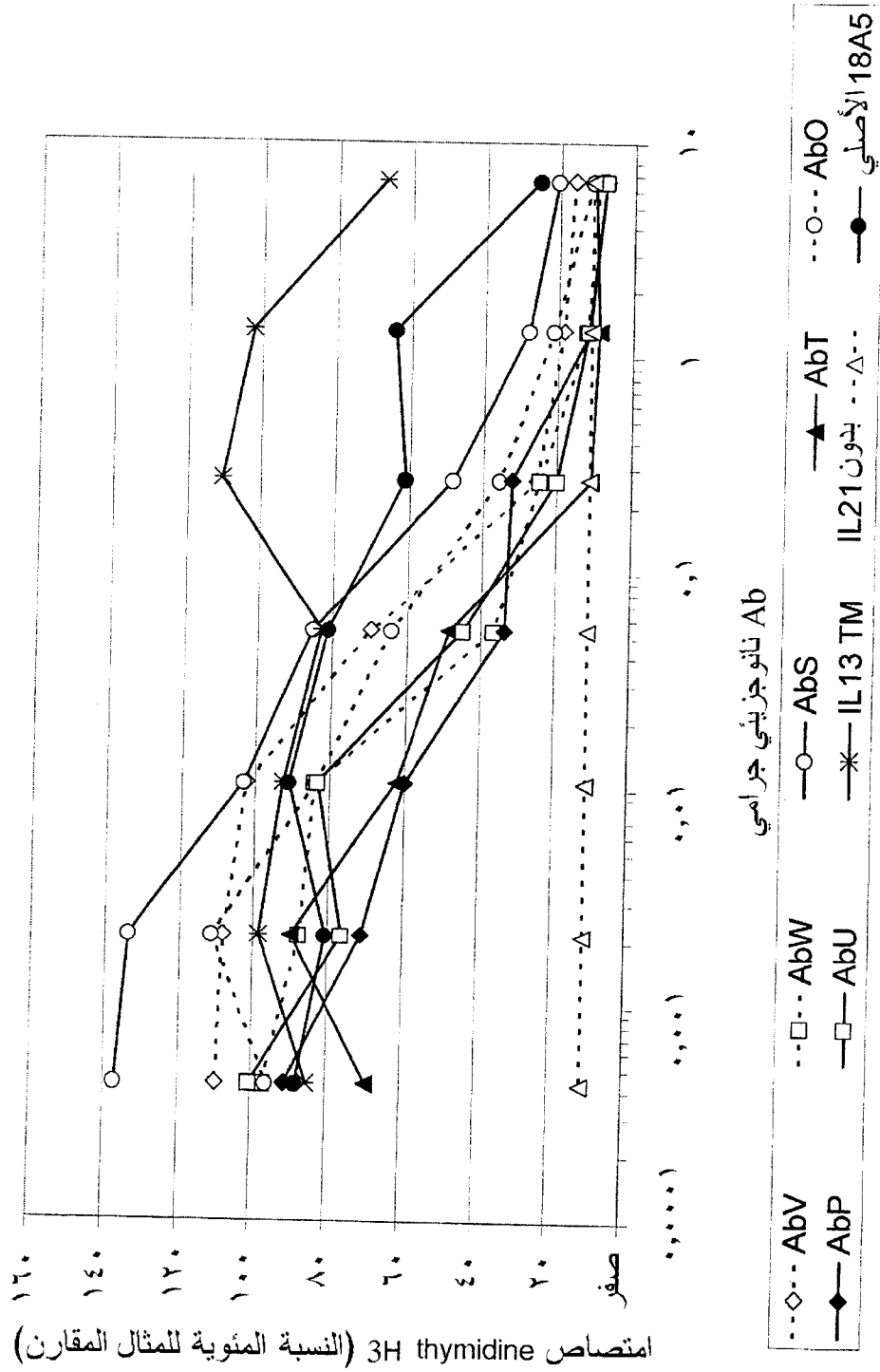
امتصاص ^3H thymidine (النسبة المئوية للمثال المقارن)

شكل ١٢ (ب)



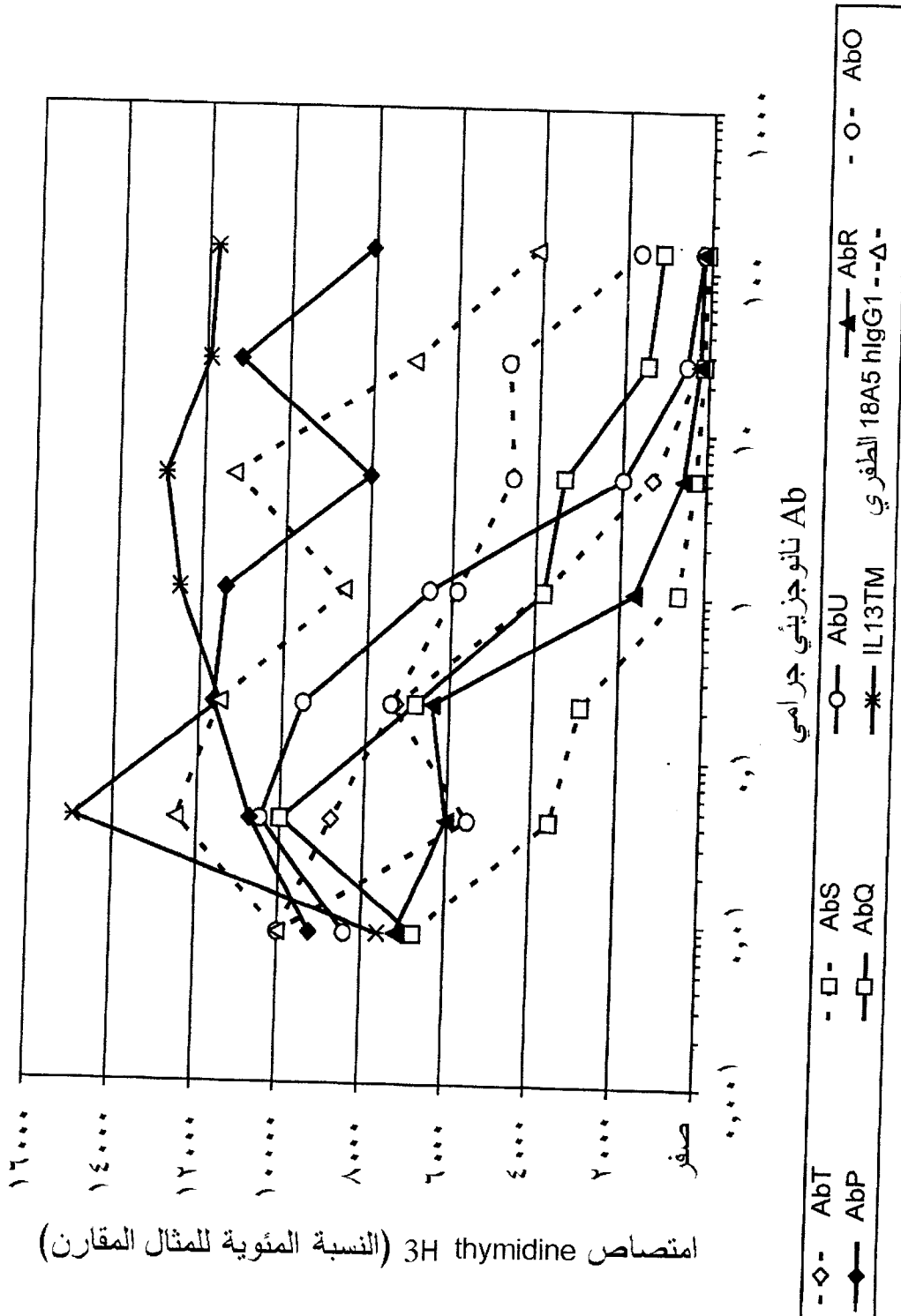
٩١/٥٣

شكل ١٣



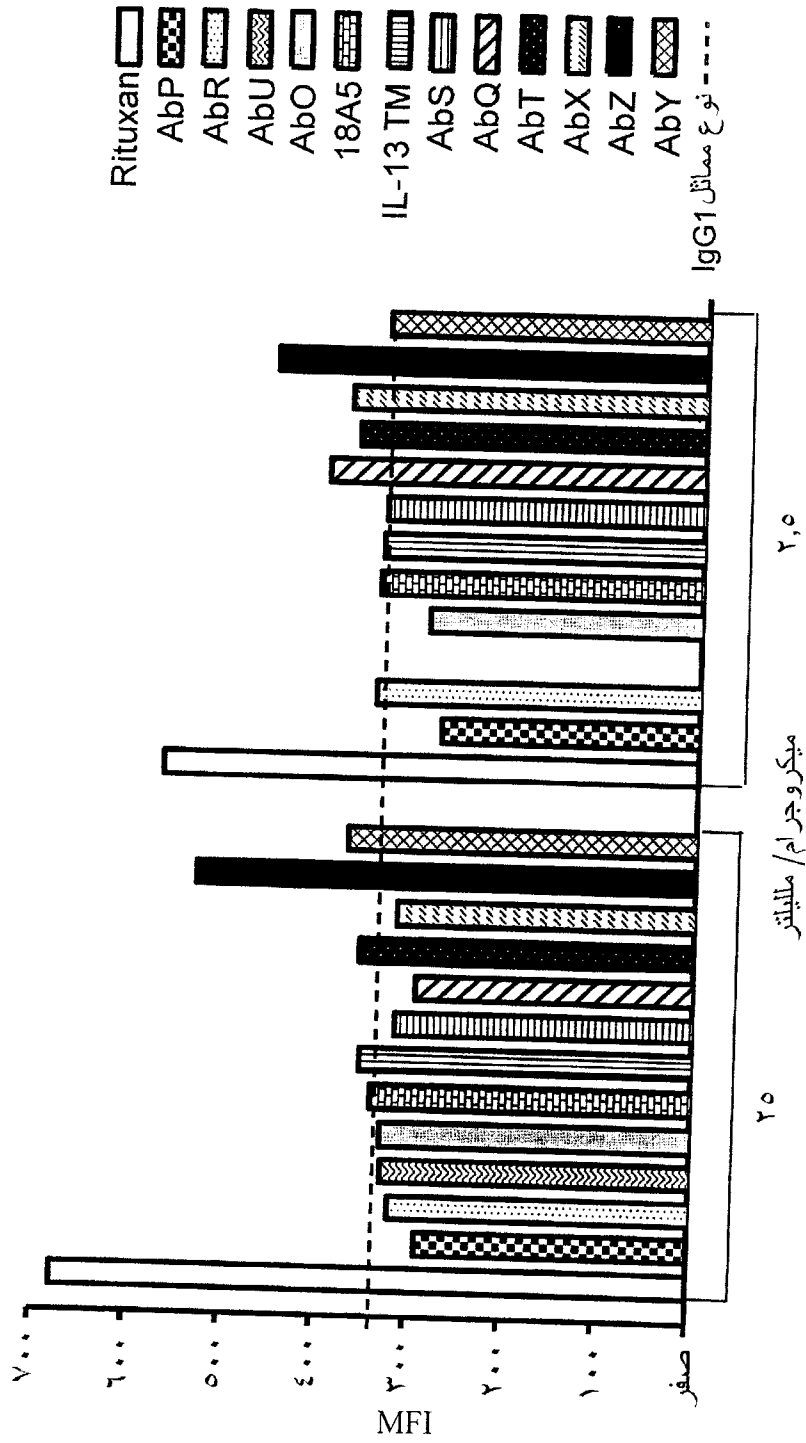
٩١/٥٤

شكل ١٤



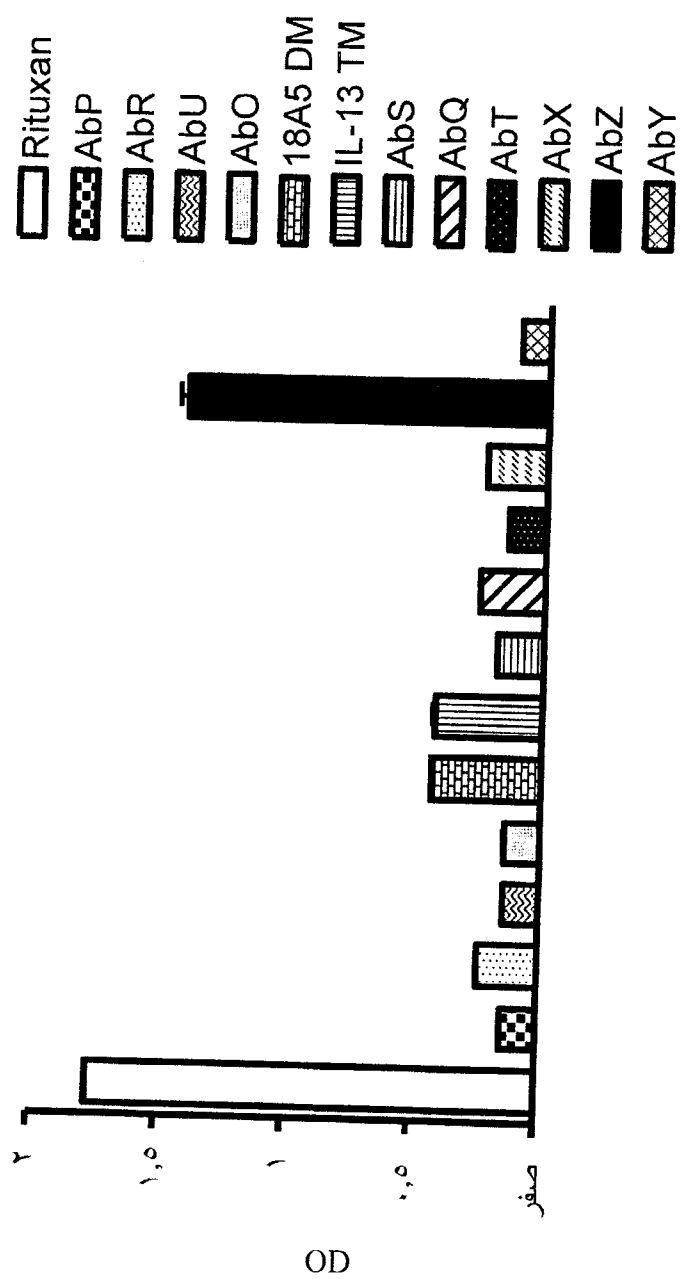
۹۱/۵۵

شکل ۱۵



٩١/٥٦

شكل ١٦



شكل ١٧ (أ)

AbQ:

السلسلة الثقيلة لأجل AbQ (تعريف الترتيب رقم: ٢١٣)، لها CDRs، H1، H2، و H3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٦٣، ١٦٤ و ١٦٥، على الترتيب). تظهر المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة بأحرف صغيرة مائلة كما تظهر الطفرة المزدوجة (L234A G237A) بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء (تعريف الترتيب رقم: ١٩٧).

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWG WIRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCAREFMGFRPEYWGQGT LVT VSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapealg
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

السلسلة الخفيفة لأجل AbQ (تعريف الترتيب رقم: ٢١٤)، لها CDRs، L1، L2، و L3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٩٤، ١٩٥ و ١٧٢، على الترتيب). يشار إلى ترتيب السلسلة الخفيفة lambda الثابتة بحروف مائلة صغيرة (تعريف الترتيب رقم: ١٩٨).

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD SLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIY GKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQA EDE
ADYYC VARSVVG NPHVLF GGGTQLTVLgqpkaapsvltfppssee
lqankatlvelisdfypgavtvawkadsspvkagvettptskqsnnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs

تعريف الترتيب رقم: ٢١٣ هو سلسلة ثقيلة كاملة الطول لأجل AbQ:

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWG WIRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCAREFMGFRPEYWGQGT LVT VSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapealg
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

شكل ١٧ (ب)

تعريف الترتيب رقم: ١٤ هو قسم V_H من سلسلة ثقيلة كاملة الطول:

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARFMGFGRPEYWGQGTLLVTVSS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٣ هو قسم CDR H1 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SGYYWG

تعريف الترتيب رقم: ١٦٤ هو قسم CDR H2 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SISHTGNTYYNPPLKS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٥ هو قسم CDR H3 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
FMGFGRPEY

تعريف الترتيب رقم: ١٩٧ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة التي بها طفرة مزدوجة (L234A)
(G237A) الظاهرة بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء:

astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpav
lqssglyslssvvtvpssslgtqtyicenvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccpc
pape~~alg~~psvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgve
vhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektisk
akgqprepqvytlppsreemtnqvsltlclvkgfypsdiavewesngqpennyk
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispk

تعريف الترتيب رقم: ٢١٤ هو السلسلة الخفيفة كاملة الطول لأجل AbQ:

SSELTQDPAVSVVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDE
ADYYCVARSVVGNPVHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppssee
lqankatlvcisdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

شكل ١٧ (ج)

تعريف الترتيب رقم: ٢١٥ هو قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCVARSVVGNPHVLFGGGTQLTVL

تعريف الترتيب رقم: ١٩٤ هو قسم CDR L1 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

QGDSLRTYYAS

تعريف الترتيب رقم: ١٩٥ هو قسم CDR L2 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

GKHKRPS

تعريف الترتيب رقم: ١٧٢ هو قسم CDR L3 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

VARSVVGNPHVL

تعريف الترتيب رقم: ١٩٨ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الخفيفة λ :

gqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvett
tpskqsnkyaassylsltpewkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

شكل ١٨ (أ)

:AbR

السلسلة الثقيلة لأجل AbR (تعريف الترتيب رقم: ٢١٣)، لها CDRs، H1، H2، و H3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٦٣، ١٦٤ و ١٦٥، على الترتيب). تظهر المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة بأحرف صغيرة مائلة كما تظهر الطفرة المزدوجة (L234A G237A) بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء (تعريف الترتيب رقم: ١٩٧).

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCAREFMGFGRPEYWGQGTTLVTVSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapealg
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

السلسلة الخفيفة لأجل AbR (تعريف الترتيب رقم: ٢١٦)، لها CDRs، L1، L2، و L3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٩٤، ١٩٥ و ١٨٧، على الترتيب). يشار إلى ترتيب السلسلة الخفيفة lambda الثابتة بحروف مائلة صغيرة (تعريف الترتيب رقم: ١٩٨).

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCTRSVKGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppssee
lqankatlvlclisdfypgavtvawkadsspvkagvettppskqsnnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

تعريف الترتيب رقم: ٢١٣ هو سلسلة ثقيلة كاملة الطول لأجل AbR:

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCAREFMGFGRPEYWGQGTTLVTVSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapealg
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

شكل ١٨ (ب)

تعريف الترتيب رقم: ١٤ هو قسم V_H من سلسلة ثقيلة كاملة الطول:

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIWIRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARFMGFGRPEYWGQGTLVTVSS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٣ هو قسم CDR H1 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SGYYWG

تعريف الترتيب رقم: ١٦٤ هو قسم CDR H2 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SISHTGNTYYNPPLKS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٥ هو قسم CDR H3 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
FMGFGRPEY

تعريف الترتيب رقم: ١٩٧ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة التي بها طفرة مزدوجة (L234A
(G237A) الظاهرة بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء:

astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdypfvptvswngaltsgvhtfpav
lqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtppc
papealgapsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgve
vhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapietisk
akgqprepqvtylppsreemtknqvslclvkgfypsdiavewesngqpennyk
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslspspgk

تعريف الترتيب رقم: ٢١٦ هو السلسلة الخفيفة كاملة الطول لأجل AbQ:

SSELTQDPAVSVVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDE
ADYYCVARSVVGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppssee
lqankatlvlclisdfypgavtvawkadsspvkagvettptskqsnnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

شكل ١٨ (ج)

تعريف الترتيب رقم: ٢١٧ هو قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCVTRSVKGNPHVLFGGGTQLTVL

تعريف الترتيب رقم: ١٩٤ هو قسم CDR L1 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

QGDSLRTYYAS

تعريف الترتيب رقم: ١٩٥ هو قسم CDR L2 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

GKHKRPS

تعريف الترتيب رقم: ١٨٧ هو قسم CDR L3 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

VARSVVGNPHVL

تعريف الترتيب رقم: ١٩٨ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الخفيفة λ :

gqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvett
tpskqsnnkyaassylsltpewkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

شكل ١٩ (أ)

:AbW

السلسلة الثقيلة لأجل AbW (تعريف الترتيب رقم: ٢١٨)، لها CDRs، H1، H2، و H3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٦٣، ١٦٤ و ١٦٥، على الترتيب). تظهر المنطقة الثابتة السلسلة الثقيلة بأحرف صغيرة مائلة كما تظهر طفرة ثلاثية (L234A L235A G237A) بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء (تعريف الترتيب رقم:

.١٩٦)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWG WIRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARFMGFGRPEYWGQGTLLTVSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapeaaag
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

السلسلة الخفيفة لأجل AbW (تعريف الترتيب رقم: ٢١٦)، لها CDRs، L1، L2، و L3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٩٤، ١٩٥ و ١٨٧، على الترتيب). يشار إلى ترتيب السلسلة الخفيفة lambda الثابتة بحروف مائلة صغيرة (تعريف الترتيب رقم: ١٩٨).

SSELTQDPAVSVVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYQKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCVARSVVGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfpsssee
lqankatlvlclisdfypgavtvawkadsspvkagvettppskqsnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvtthegstvektvaptec

تعريف الترتيب رقم: ٢١٨ هو سلسلة ثقيلة كاملة الطول لأجل AbW:

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWG WIRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARFMGFGRPEYWGQGTLLTVSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapealg
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

٩١/٦٤

شكل ١٩ (ب)

تعريف الترتيب رقم: ١٤ هو قسم V_H من سلسلة ثقيلة كاملة الطول:

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARFMGFGFRPEYWGQGTLLVTVSS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٣ هو قسم CDR H1 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SGYYWG

تعريف الترتيب رقم: ١٦٤ هو قسم CDR H2 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SISHTGNTYYNPPLKS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٥ هو قسم CDR H3 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
FMGFGFRPEY

تعريف الترتيب رقم: ١٩٦ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة التي بها طفرة ثلاثية
(I.234A L235A G237A) الظاهرة بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء:

astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdypvptvswngaltsgvhtfpav
lqssglyslssvvtvpssslgtqtyicvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccpc
papeaagapsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgve
vhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektisk
akgqprepqvtylppsreemtknqvslclvkgfypsdiavewesngqpennyk
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslspsgk

تعريف الترتيب رقم: ٢١٦ هو السلسلة الخفيفة كاملة الطول لأجل AbW:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCVARSVVGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppssee
lqankatlvelisdfypgavtvawkadsspvkagvettptskqsnnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

شكل ١٩ (ج)

تعريف الترتيب رقم: ٢١٧ هو قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDE
ADYYCVARSVVGNPHVLFGGGTQLTVL

تعريف الترتيب رقم: ١٩٤ هو قسم CDR L1 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

QGDSLRTYYAS

تعريف الترتيب رقم: ١٩٥ هو قسم CDR L2 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

GKHKRPS

تعريف الترتيب رقم: ١٨٧ هو قسم CDR L3 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

VARSVVGNPHVL

تعريف الترتيب رقم: ١٩٨ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الخفيفة λ :

gqpkaapsvtlfppsseelqankatlvlclisdfypgavtvawkadsspvkagvett

tpskqsnkyaassylsltpewkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

شكل ٢٠ (أ)

:AbS

السلسلة الثقيلة لأجل AbS (تعريف الترتيب رقم: ٢١٩)، لها CDRs، H1، H2، و H3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٦٣، ١٦٤ و ١٦٩، على الترتيب). تظهر المنطقة الثابتة السلسلة الثقيلة بأحرف صغيرة مائلة كما تظهر طفرة ثلاثية (L234A L235A G237A) بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء (تعريف الترتيب رقم: ١٩٦).

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARGGGISRPEYWGQGLTVTVSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdypfpvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapeaag
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

السلسلة الخفيفة لأجل AbS (تعريف الترتيب رقم: ٢٢٠)، لها CDRs، L1، L2، و L3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٩٤، ١٩٥ و ١٧٦، على الترتيب). يشار إلى ترتيب السلسلة الخفيفة lambda الثابتة بحروف مائلة صغيرة (تعريف الترتيب رقم: ١٩٨).

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD~~SLRTYYAS~~WYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYC~~MSRSIWGNPHVL~~FGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppssee
lqankatlvcldisdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

تعريف الترتيب رقم: ٢١٩ هو سلسلة ثقيلة كاملة الطول لأجل AbS:

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARFMGFG~~RPEY~~WGQGLTVTVSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdypfpvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapealg
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

شكل ٢٠ (ب)

تعريف الترتيب رقم: ٦ هو قسم V_H من سلسلة ثقيلة كاملة الطول:

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARFMGFGRPEYWGQGTLLVTVSS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٣ هو قسم CDR H1 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SGYYWG

تعريف الترتيب رقم: ١٦٤ هو قسم CDR H2 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SISHTGNTYYNPPLKS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٩ هو قسم CDR H3 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
GGGISRPEY

تعريف الترتيب رقم: ١٩٦ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة التي بها طفرة ثلاثية
(L234A L235A G237A) الظاهرة بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء:

astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpav
lqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccpc
papeaagapsvflfpkpkdltlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgve
vhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalspapietisk
akgqpreppqvytlppsreemtknqvslclvkgfypsdiavewesngqpennyk
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

تعريف الترتيب رقم: ٢٢٠ هو السلسلة الخفيفة كاملة الطول لأجل AbS:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCVARSVVGPNHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfpsssee
lqankatlvelisdfypgavtvawkadsspvkagvettptskqsnnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs

شكل ٢٠ (ج)

تعريف الترتيب رقم: ٢٢١ هو قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCVARSVVGNPHVLFGGGTQLTVL

تعريف الترتيب رقم: ١٩٤ هو قسم CDR L1 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

QGDSLRTYYAS

تعريف الترتيب رقم: ١٩٥ هو قسم CDR L2 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

GKHKRPS

تعريف الترتيب رقم: ١٧٦ هو قسم CDR L3 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

MSRSIWGNPHVL

تعريف الترتيب رقم: ١٩٨ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الخفيفة λ :

gqpkaapsvtlfppsseelqankatlvcldfygavtvawkadsspvkagvett
tpskqsnkyaassylsltpewkshrsyscqvthegstvektvaptccs

شكل ٢١ (أ)

AbT:

السلسلة الثقيلة لأجل AbT (تعريف الترتيب رقم: ٢١٩)، لها CDRs، H1، H2، و H3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٦٣، ١٦٤ و ١٦٩، على الترتيب). تظهر المنطقة الثابتة السلسلة الثقيلة بأحرف صغيرة مائلة كما تظهر طفرة ثلاثية (L234A L235A G237A) بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء (تعريف الترتيب رقم:

(١٩٦).

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARGGGISRPEYWGQGTLLTVSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapeaag
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

السلسلة الخفيفة لأجل AbT (تعريف الترتيب رقم: ٢٢٢)، لها CDRs، L1، L2، و L3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٩٤، ١٩٥ و ١٧٨، على الترتيب). يشار إلى ترتيب السلسلة الخفيفة lambda الثابتة بحروف مائلة صغيرة (تعريف الترتيب رقم: ١٩٨).

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD~~SLRTYYAS~~WYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYC~~VARSVVGNPHVLF~~GGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppssee
lqankatlvc~~lisdfypgavtvawkadssp~~vkagvettptskqsnnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvt~~hegstvektv~~aptes

تعريف الترتيب رقم: ٢١٩ هو سلسلة ثقيلة كاملة الطول لأجل AbT:

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARFMGFRPEYWGQGTLLTVSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapealg
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

شكل ٢١ (ب)

تعريف الترتيب رقم: ٦ هو قسم V_H من سلسلة ثقيلة كاملة الطول:

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARFMGFGRPEYWGQGTLLTVSS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٣ هو قسم CDR H1 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SGYYWG

تعريف الترتيب رقم: ١٦٤ هو قسم CDR H2 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SISHTGNTYYNPPLKS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٩ هو قسم CDR H3 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
GGGISRPEY

تعريف الترتيب رقم: ١٩٦ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة التي بها طفرة ثلاثية
(L234A L235A G237A) الظاهرة بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء:

astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpav
lqssglylssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccpc
papeaagapsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgve
vhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektisk
akgqprepqvytlppsreemtknqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennyk
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk

تعريف الترتيب رقم: ٢٢٢ هو السلسلة الخفيفة كاملة الطول لأجل AbT:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDE
ADYYCVARSVVGPNHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppssee
lqankatlvlclisdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

شكل ٢١ (ج)

تعريف الترتيب رقم: ٢٢٣ هو قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCVARSVVGNPHVLFGGGTQLTVL

تعريف الترتيب رقم: ١٩٤ هو قسم CDR L1 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

QGDSLRTYYAS

تعريف الترتيب رقم: ١٩٥ هو قسم CDR L2 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

GKHKRPS

تعريف الترتيب رقم: ١٧٨ هو قسم CDR L3 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

VARSVVGNPHVL

تعريف الترتيب رقم: ١٩٨ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الخفيفة λ :

gqpkaapsvtlfppsseelqankatlvcldsfypgavtvawkadsspvkagvett
tpskqsnnkyaassylstpeqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

شكل ٢٢ (أ)

:AbO

السلسلة الثقيلة لأجل AbO (تعريف الترتيب رقم: ٢١٩)، لها CDRs، H1، H2، و H3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٦٣، ١٦٤ و ١٦٩، على الترتيب). تظهر المنطقة الثابتة السلسلة الثقيلة بأحرف صغيرة مائلة كما تظهر طفرة ثلاثية (L234A L235A G237A) بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء (تعريف الترتيب رقم: ١٩٦).

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARGGGISRPEYWGQGTLLTVSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdypfpvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapeaaag
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

السلسلة الخفيفة لأجل AbO (تعريف الترتيب رقم: ٢٢٤)، لها CDRs، L1، L2، و L3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٩٤، ١٩٥ و ١٨٥، على الترتيب). يشار إلى ترتيب السلسلة الخفيفة lambda الثابتة بحروف مائلة صغيرة (تعريف الترتيب رقم: ١٩٨).

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCVARSVVGNPVHLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtfpppssee
lqankatlvlclisdfypgavtvawkadsspvkagvettptskqsnnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

تعريف الترتيب رقم: ٢١٩ هو سلسلة ثقيلة كاملة الطول لأجل AbO:

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARFMGFGRPEYWGQGTLLTVSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdypfpvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapealg
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

شكل ٢٢ (ب)

تعريف الترتيب رقم: ٦ هو قسم V_H من سلسلة ثقيلة كاملة الطول:

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSSGYYWGWIRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARGGGISRPEYWGQGTLLVTVSS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٣ هو قسم CDR H1 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SGYYWG

تعريف الترتيب رقم: ١٦٤ هو قسم CDR H2 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SISHTGNTYYNPPLKS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٩ هو قسم CDR H3 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
GGISRPEY

تعريف الترتيب رقم: ١٩٦ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة التي بها طفرة ثلاثية
(L234A L235A G237A) الظاهرة بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء:

astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpav
lqssglyslssvvtvpssslgtqtyicenvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtppc
papeaaapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgve
vhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektisk
akgqprepqvytlppsreemtknqvslclvkgfypsdiavewesngqpennyk
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslspsgk

تعريف الترتيب رقم: ٢٢٤ هو السلسلة الخفيفة كاملة الطول لأجل AbO:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCVARSVVGPNHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppssee
lqankatlvlclisdfypgavtvawkadsspvkagvettptskqsnnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

شكل ٢٢ (ج)

تعريف الترتيب رقم: ٢٢٥ هو قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCVARSVVGNPVHVLFGGGTQLTVL

تعريف الترتيب رقم: ١٩٤ هو قسم CDR L1 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

QGDSLRTYYAS

تعريف الترتيب رقم: ١٩٥ هو قسم CDR L2 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

GKHKRPS

تعريف الترتيب رقم: ١٨٥ هو قسم CDR L3 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

VARSVVGNPVHVL

تعريف الترتيب رقم: ١٩٨ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الخفيفة λ :

gqpkaapsvtlfppsseelqankatlvelisdfypgavtvawkadsspvkagvett

tpskqsnkyaassylsltpewkshrsyscqvtthegstvektvaptccs

شكل ٢٣ (أ)

AbP:

السلسلة الثقيلة لأجل AbP (تعريف الترتيب رقم: ٢١٩)، لها CDRs، H1، H2، و H3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٦٣، ١٦٤ و ١٦٩، على الترتيب). تظهر المنطقة الثابتة السلسلة الثقيلة بأحرف صغيرة مائلة كما تظهر طفرة ثلاثية (L234A L235A G237A) بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء (تعريف الترتيب رقم: ١٩٦).

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARGGGISRPEYWGQGTLLTVSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapeaaag
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

السلسلة الخفيفة لأجل AbP (تعريف الترتيب رقم: ٢٢٦)، لها CDRs، L1، L2، و L3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٩٤، ١٩٥ و ١٨٩، على الترتيب). يشار إلى ترتيب السلسلة الخفيفة lambda الثابتة بحروف مائلة صغيرة (تعريف الترتيب رقم: ١٩٨).

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD~~SLRTYYAS~~WYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYC~~VSRS~~AKGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppssee
lqankatlvlclisdfypgavtvawkadsspvkagvettptskqsnnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

تعريف الترتيب رقم: ٢١٩ هو سلسلة ثقيلة كاملة الطول لأجل AbP:

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARGGGISRPEYWGQGTLLTVSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapeaaag
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

٩١/٧٦

شكل ٢٣ (ب)

تعريف الترتيب رقم: ٦ هو قسم V_H من سلسلة ثقيلة كاملة الطول:

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARGGGGISRPEYWGQGTLLVTVSS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٣ هو قسم CDR H1 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SGYYWG

تعريف الترتيب رقم: ١٦٤ هو قسم CDR H2 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SISHTGNTYYNPPLKS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٩ هو قسم CDR H3 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
GGGISRPEY

تعريف الترتيب رقم: ١٩٦ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة التي بها طفرة ثلاثية
(L234A L235A G237A) الظاهرة بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء:

astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpav
lqssglyslssvvtvpssslgtqtyicvnvhkpsntkvdkkvepkscdkthtccpc
papeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgve
vhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalspapietisk
akgqprepqvtylppsreemtknqvslclvkgyfypsdiavewesngqpennyk
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslspspgk

تعريف الترتيب رقم: ٢٢٦ هو السلسلة الخفيفة كاملة الطول لأجل AbP:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCVSRSAKGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppssee
lqankatlvlclisdfypgavtvawkadsspvkagvettptskqsnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvtthegstvektvaptcs

شكل ٢٣ (ج)

تعريف الترتيب رقم: ٢٢٧ هو قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCVSRSAGNPHVLFGGGTQLTVL

تعريف الترتيب رقم: ١٩٤ هو قسم CDR L1 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

QGDSLRTYYAS

تعريف الترتيب رقم: ١٩٥ هو قسم CDR L2 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

GKHKRPS

تعريف الترتيب رقم: ١٨٩ هو قسم CDR L3 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

VSRSAGNPHVL

تعريف الترتيب رقم: ١٩٨ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الخفيفة λ :

gqpkaapsvtlfppsseelqankatlvcisdfypgavtvawkadsspvkagvett
tpskqsnkyaassylsltpsqwksrshscqvthegstvektvaptcs

شكل ٢٤ (أ)

:AbU

السلسلة الثقيلة لأجل AbU (تعريف الترتيب رقم: ٢١٩)، لها CDRs، H1، H2، و H3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٦٣، ١٦٤ و ١٦٩، على الترتيب). تظهر المنطقة الثابتة السلسلة الثقيلة بأحرف صغيرة مائلة كما تظهر طفرة ثلاثية (L234A L235A G237A) بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء (تعريف الترتيب رقم: ١٩٦).

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARGGGISRPEYWGQGTLLTVSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapeaag
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

السلسلة الخفيفة لأجل AbU (تعريف الترتيب رقم: ٢٢٨)، لها CDRs، L1، L2، و L3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٩٤، ١٩٥ و ١٩٨، على الترتيب). يشار إلى ترتيب السلسلة الخفيفة lambda الثابتة بحروف مائلة صغيرة (تعريف الترتيب رقم: ١٩٨).

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD~~SLRTYYAS~~WYQQKPG
QAPVLVIY~~GKHKRPS~~GIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCT~~TRS~~NKGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppssee
lqankatlvlclisdfypgavtvawkadsspvkagvettppskqsnnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs

تعريف الترتيب رقم: ٢١٩ هو سلسلة ثقيلة كاملة الطول لأجل AbU:

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARGGGISRPEYWGQGTLLTVSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapeaag
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

شكل ٢٤ (ب)

تعريف الترتيب رقم: ٦ هو قسم V_H من سلسلة ثقيلة كاملة الطول:

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARGGGISRPEYWGQGTLLVTVSS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٣ هو قسم CDR H1 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SGYYWG

تعريف الترتيب رقم: ١٦٤ هو قسم CDR H2 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SISHTGNTYYNPPLKS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٩ هو قسم CDR H3 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
GGGISRPEY

تعريف الترتيب رقم: ١٩٦ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة التي بها طفرة ثلاثية
(L234A L235A G237A) الظاهرة بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء:

astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpav
lqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdckvepkscdkthtcppc
papeaagapsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgve
vhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektisk
akgqprepqvytlppsreemtknqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennyk
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkgk

تعريف الترتيب رقم: ٢٢٨ هو السلسلة الخفيفة كاملة الطول لأجل AbU:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCTTRSNGKNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppssee
lqankatlvelisdfypgavtvawkadsspvkagvettptskqsnnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

شكل ٢٤ (ج)

تعريف الترتيب رقم: ٢٢٩ هو قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCTTRSNKGNPHVLFGGGTQLTVL

تعريف الترتيب رقم: ١٩٤ هو قسم CDR L1 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

QGDSLRTYYAS

تعريف الترتيب رقم: ١٩٥ هو قسم CDR L2 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

GKHKRPS

تعريف الترتيب رقم: ١٩٣ هو قسم CDR L3 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

TTRSNKGNPHVL

تعريف الترتيب رقم: ١٩٨ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الخفيفة λ :

gqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvett
tpskqsnkyaassylsltpesqwkshrsyscqvthegstvektvaptcs

شكل ٢٥ (أ)

:AbV

السلسلة الثقيلة لأجل AbV (تعريف الترتيب رقم: ٢١٨)، لها CDRs، H1، H2، و H3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٦٣، ١٦٤ و ١٦٩، على الترتيب). تظهر المنطقة الثابتة السلسلة الثقيلة بأحرف صغيرة مائلة كما تظهر طفرة ثلاثية (L234A L235A G237A) بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء (تعريف الترتيب رقم: ١٩٦).

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIWIRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARGGGISRPEYWGQGTLLTVTVSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapeaaag
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

السلسلة الخفيفة لأجل AbV (تعريف الترتيب رقم: ٢١٤)، لها CDRs، L1، L2، و L3 تحتها خط (تعريفات الترتيب أرقام: ١٩٤، ١٩٥ و ١٩٨، على الترتيب). يشار إلى ترتيب السلسلة الخفيفة lambda الثابتة بحروف مائلة صغيرة (تعريف الترتيب رقم: ١٩٨).

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD~~SLRTYYAS~~WYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYC~~VARSVVGNPHVL~~FGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppssee
lqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvettpskqsnnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

تعريف الترتيب رقم: ٢١٨ هو سلسلة ثقيلة كاملة الطول لأجل AbV:

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIWIRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARFMGFRPEYWGQGTLLTVTVSSastkgps
vfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys
lssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapealg
apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktk
preeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre
pqvytlppsreemtknqvsltlclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppvlds
dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg

شكل ٢٥ (ب)

تعريف الترتيب رقم: ١٤ هو قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQP
PGKGLEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCARFMGFGRPEYWGQGTLLVTVSS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٣ هو قسم CDR H1 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SGYYWG

تعريف الترتيب رقم: ١٦٤ هو قسم CDR H2 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
SISHTGNTYYNPPLKS

تعريف الترتيب رقم: ١٦٥ هو قسم CDR H3 من قسم V_H من السلسلة الثقيلة كاملة الطول:
FMGFGRPEY

تعريف الترتيب رقم: ١٩٦ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة التي بها طفرة ثلاثية
(L234A L235A G237A) الظاهرة بحروف تحتها خط صغيرة ثخينة سوداء:

astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpav
lqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtceppc
papeaaapsvflfpkpkdltlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgve
vhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektisk
akgqprepqvytlppsreemtknqvslclvkgfypsdiavewesngqpennyl
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslspsgk

تعريف الترتيب رقم: ٢١٤ هو السلسلة الخفيفة كاملة الطول لأجل AbV:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCVARSVVGPNHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppssee
lqankatlvelisdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

شكل ٢٥ (ج)

تعريف الترتيب رقم: ٢١٥ هو قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPG
QAPVLVIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
ADYYCVARSVVGNPHVLFGGGTQLTVL

تعريف الترتيب رقم: ١٩٤ هو قسم CDR L1 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

QGDSLRTYYAS

تعريف الترتيب رقم: ١٩٥ هو قسم CDR L2 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

GKHKRPS

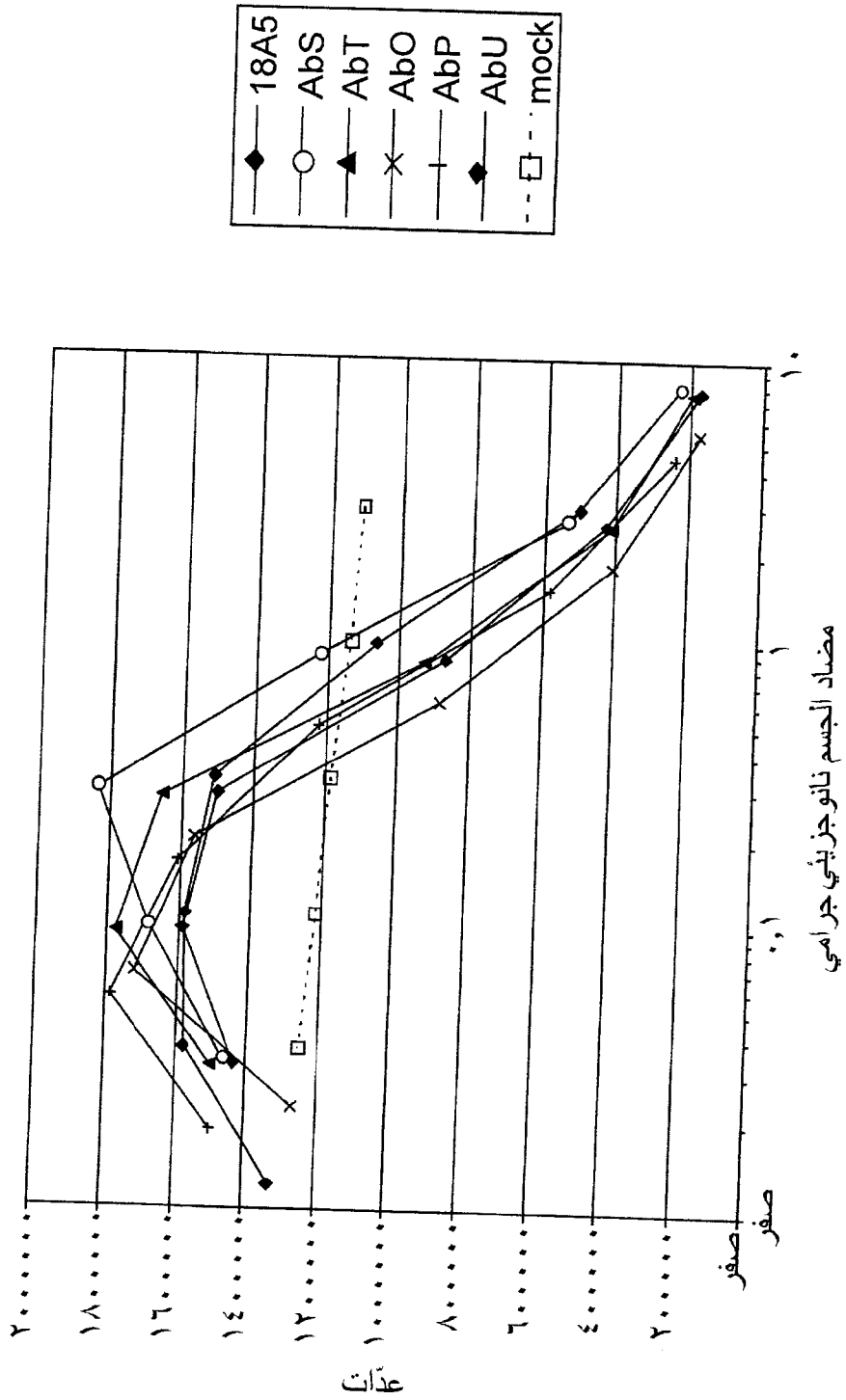
تعريف الترتيب رقم: ١٧٢ هو قسم CDR L3 من قسم V_L من السلسلة الخفيفة كاملة الطول:

VARSVVGNPHVL

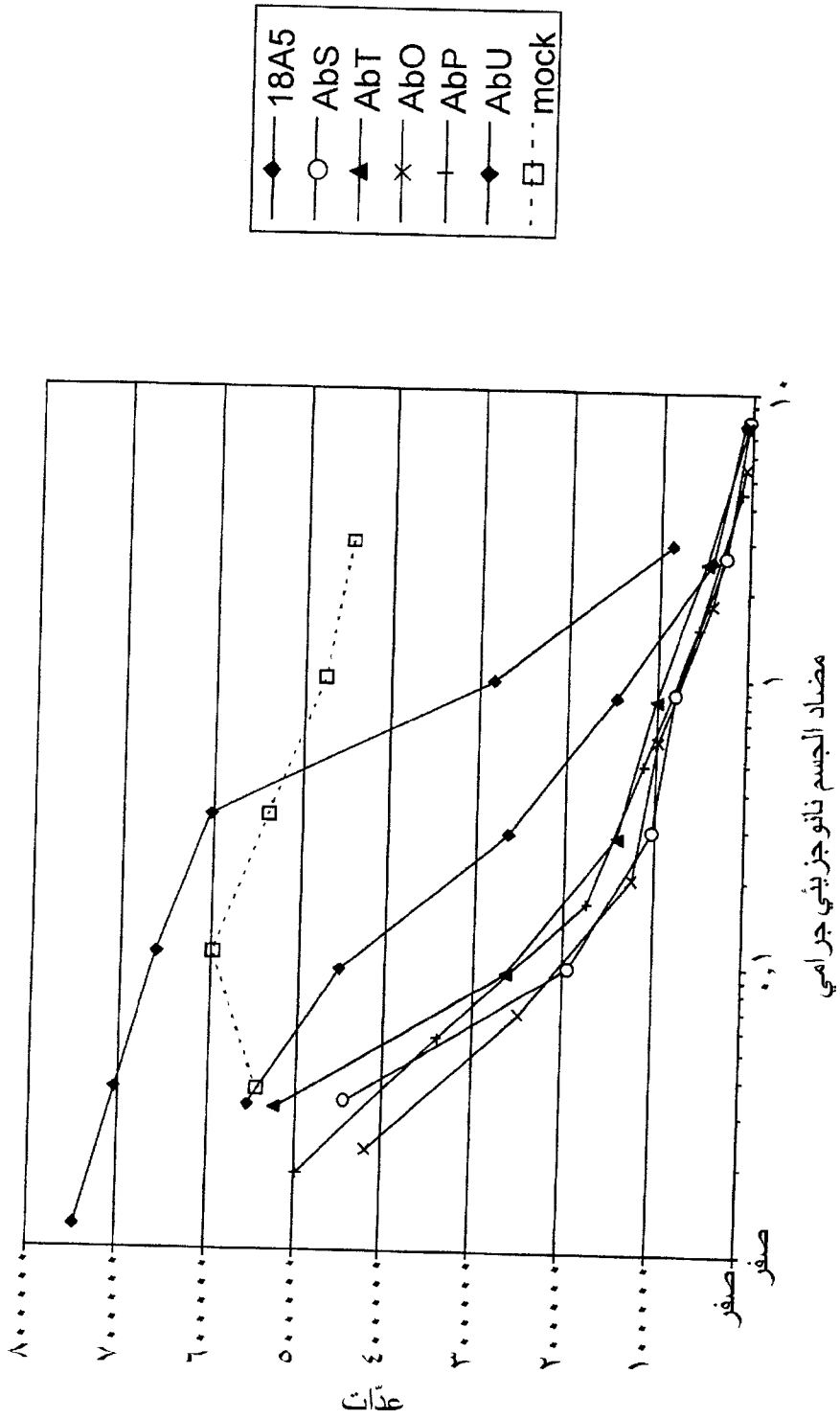
تعريف الترتيب رقم: ١٩٨ هو المنطقة الثابتة للسلسلة الخفيفة λ :

gqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvett
tpskqsnkyaassylstpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs

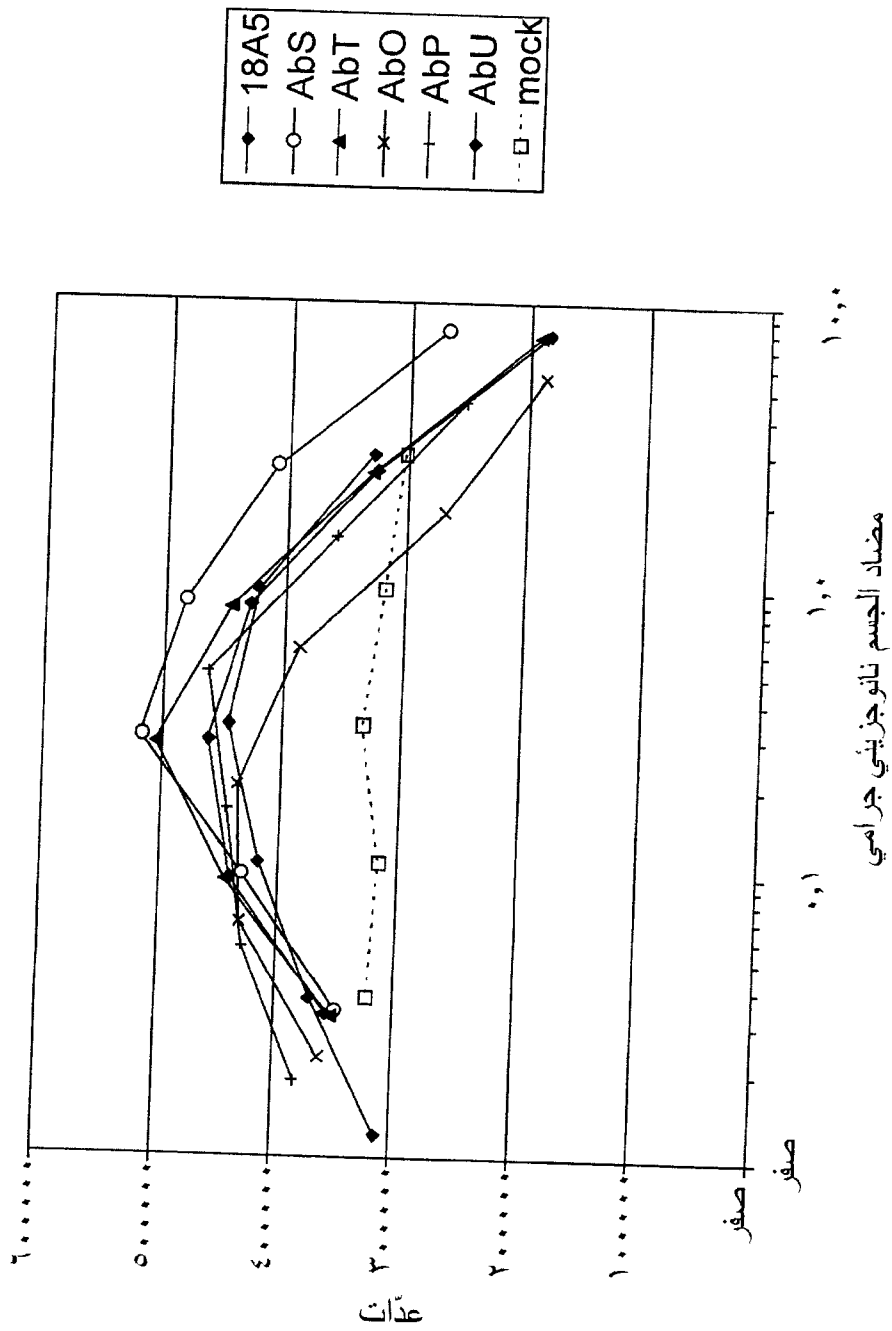
شكل ٢٦ (أ)



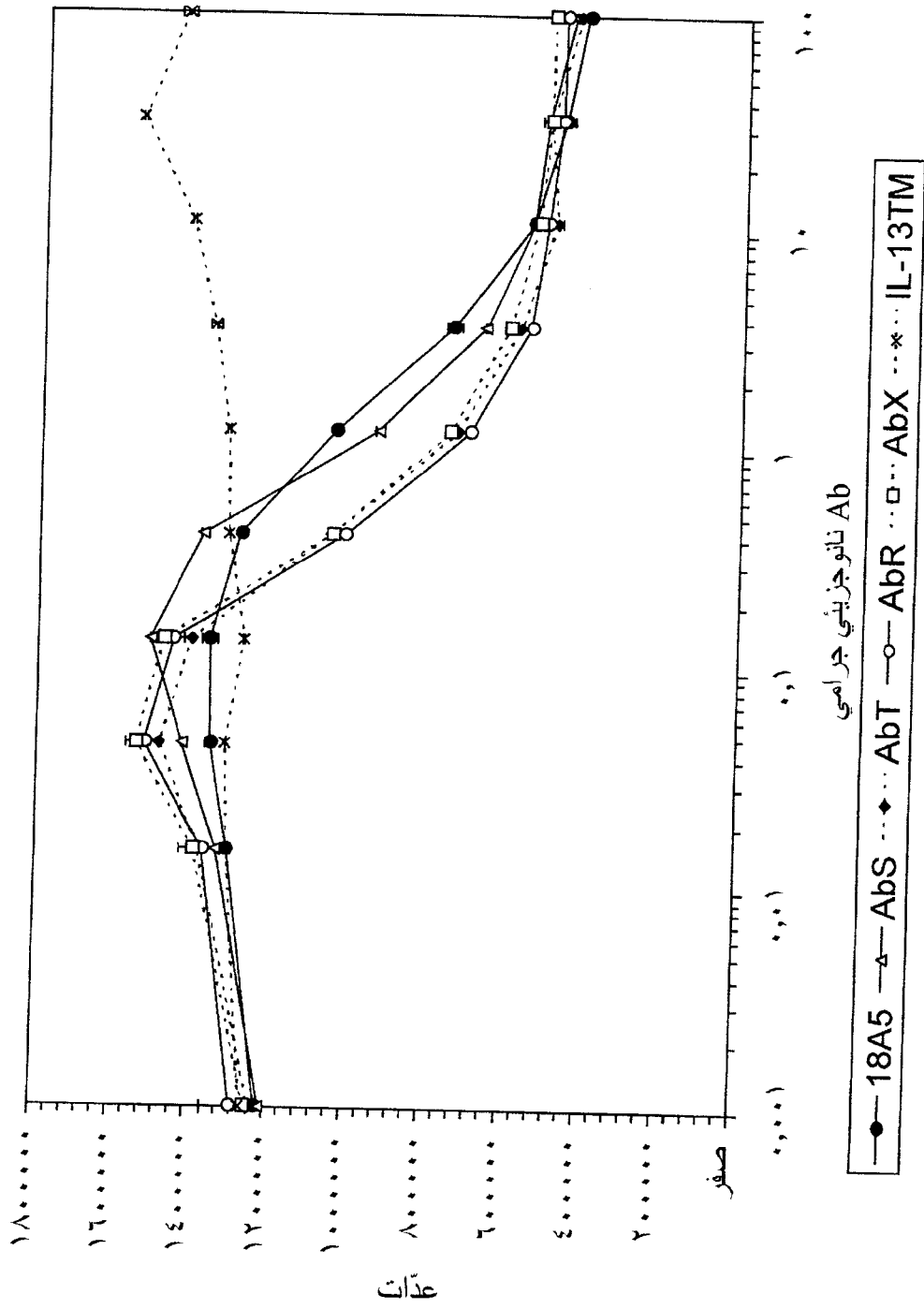
شکل ٢٦ (ب.)



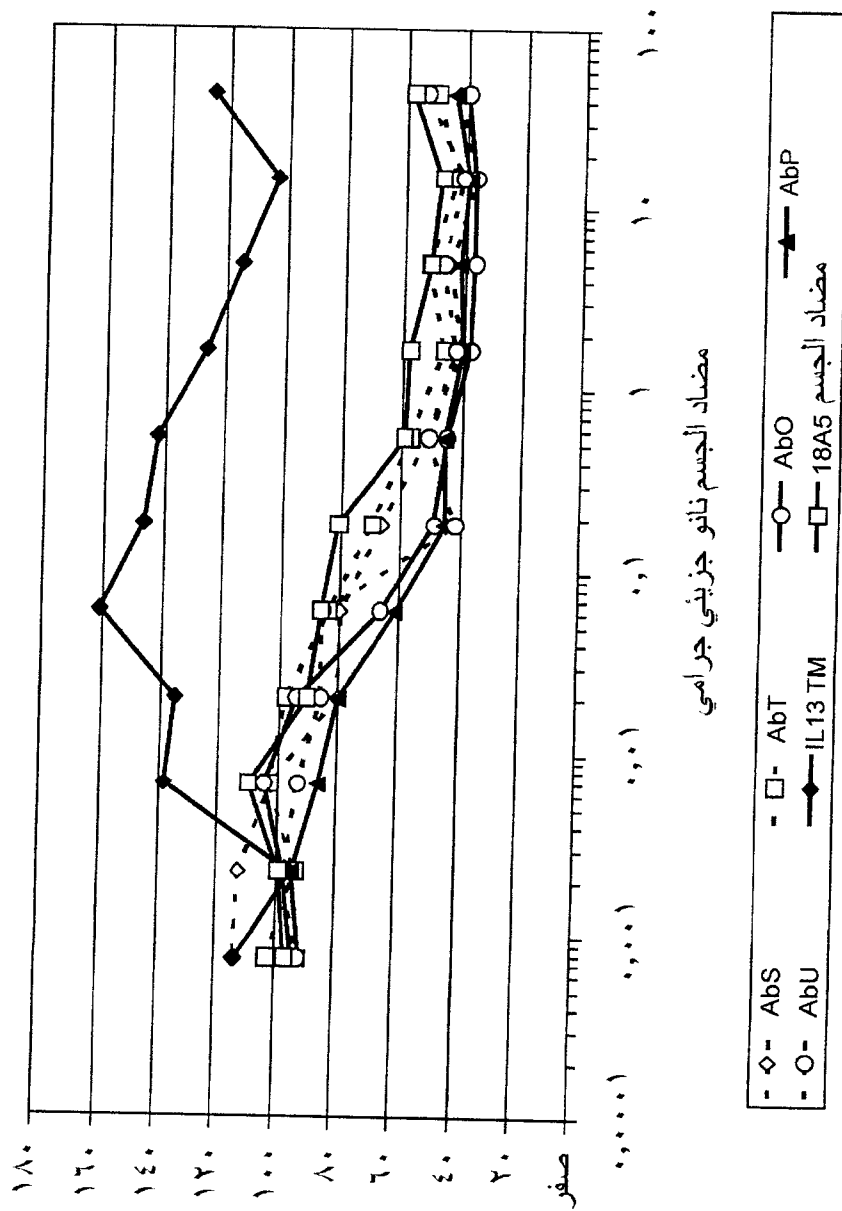
شكل ٢٦ (ج)



شكل ٢٦ (د)

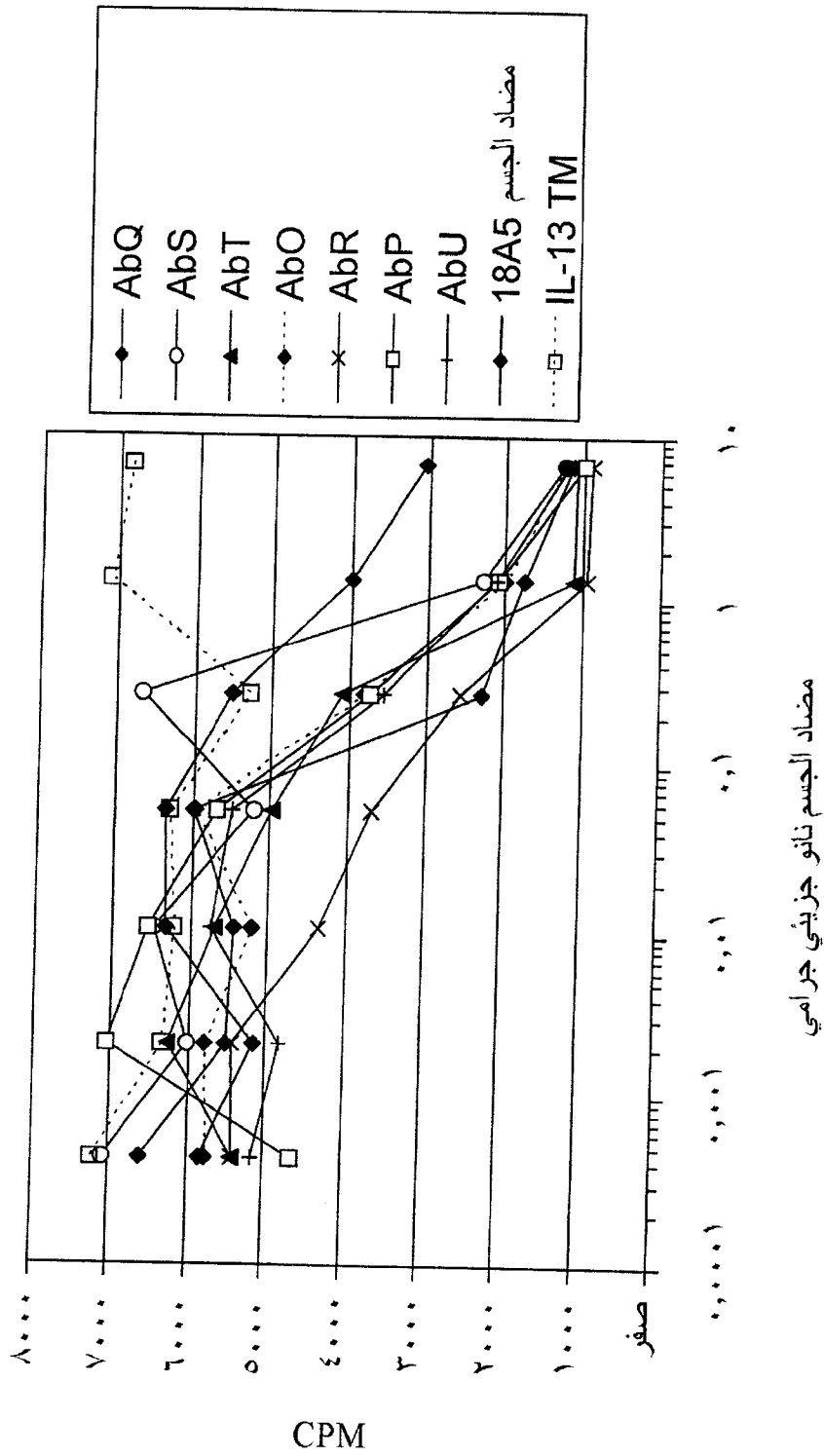


شكل ٢٦ (هـ)

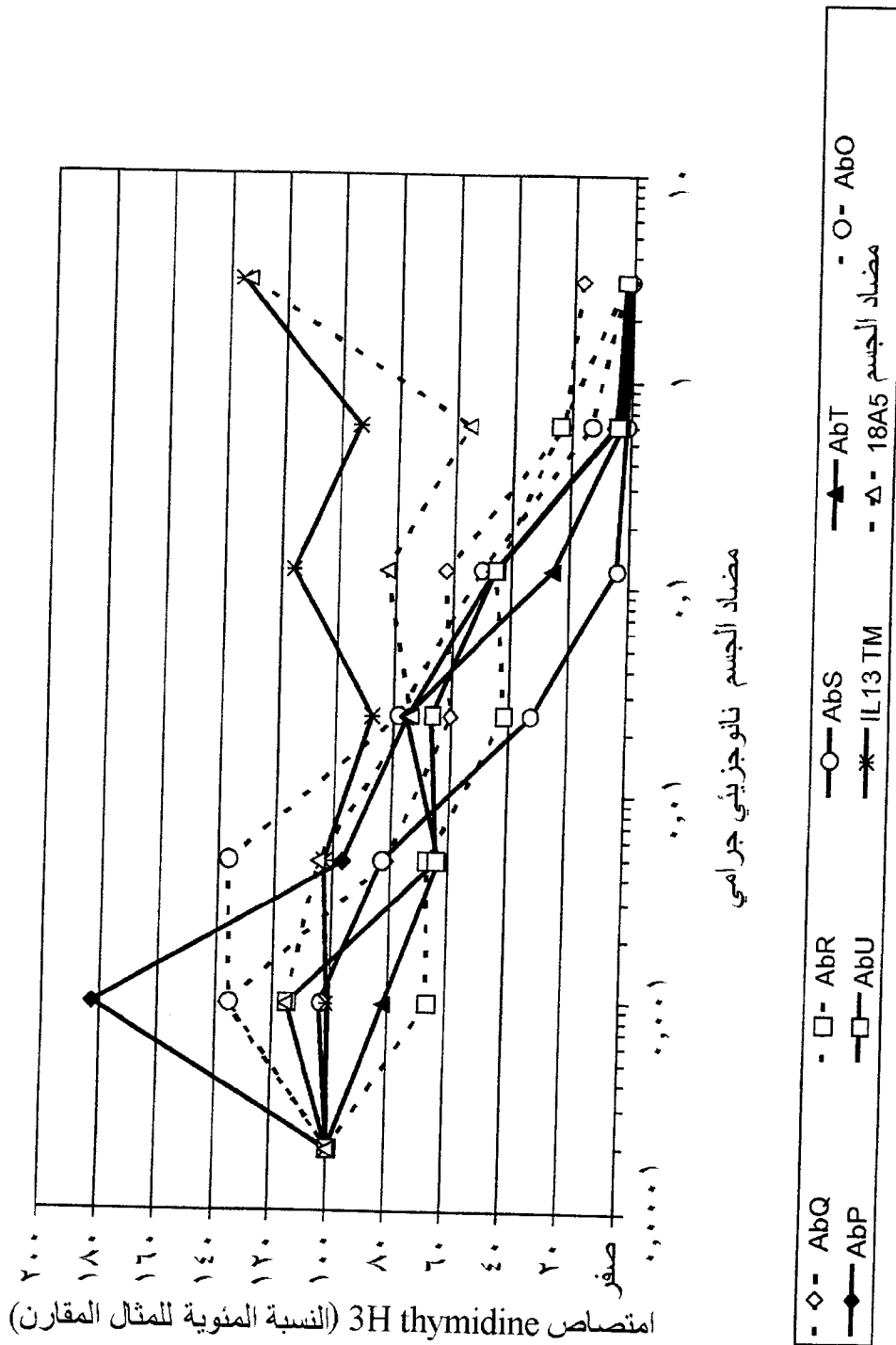


امتصاص 3H thymidine (النسبة المئوية للمثال المقارن)

شكل ٢٦ (و)



شكل ٢٦ (ز)



شکل ۲۷

