

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201592049 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.04.29

(22) Дата подачи заявки
2014.05.28

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)

(54) АНТИТЕЛО С "ЗАПИРАЮЩИМИ" СВОЙСТВАМИ ДЛЯ ИНАКТИВАЦИИ
ЛЕКАРСТВА БЕЛКОВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

(31) 61/827,763

(32) 2013.05.28

(33) US

(86) PCT/US2014/039821

(87) WO 2014/193973 2014.12.04

(88) 2015.02.19

(71) Заявитель:

ДиЭсБи-ЮЭсЭй ЛЛК (US); ГАОСИОН
МЕДИКЛ ЮНИВЕРСИТИ (TW)

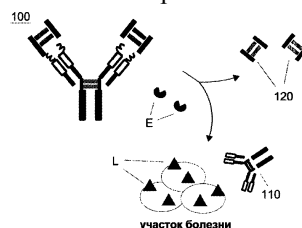
(72) Изобретатель:

Чэн Тянь-Лу, Чуан Чи-Хун, Ко Хсю-
Фень, Люй Юнь-Чи (TW)

(74) Представитель:

Клюкин В.А. (RU)

(57) Данное изобретение предусматривает антитело с шарнирной областью, способное селективно активироваться в клетке-мишени или в ткани-мишени для лечения заболевания. Антитело с шарнирной областью включает функциональное антитело, два ингибиторных домена и четыре отщепляемых линкера. Функциональное антитело в активированном состоянии способно к лечению указанного заболевания и содержит две лёгкие цепи и две тяжёлые цепи. Каждый ингибиторный домен включает шарнирный домен иммуноглобулина и состоит из двух пептидных плечей. Каждый отщепляемый линкер включает пептидный субстрат, расщепляемый ферментом, который специфически или с высокой степенью экспрессирован в клетке-мишени или в ткани-мишени и соединяет одно из пептидных плечей ингибиторных доменов с N-концом одной из лёгких цепей и тяжёлых цепей функционального антитела. Предусмотрены также способы получения и применения антитела с шарнирной областью по изобретению.



A1

201592049

201592049

A1

АНТИТЕЛО С “ЗАПИРАЮЩИМИ” СВОЙСТВАМИ ДЛЯ ИНАКТИВАЦИИ ЛЕКАРСТВА БЕЛКОВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

СВЕДЕНИЯ О ПРЕДШЕСТВУЮЩЕМ УРОВНЕ ТЕХНИКИ

[0001] 1. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится, в общем, к молекулам на основе антител, пригодным в качестве терапевтических агентов при лечении различных заболеваний. Более конкретно, данное изобретение относится к антителам с шарнирными областями, которые селективно активированы в клетке-мишени или в ткани-мишени для того, чтобы осуществлять лечение заболеваний.

[0003] 2. ОПИСАНИЕ УРОВНЯ ТЕХНИКИ

[0004] Терапевтические агенты на основе антител, включая моноклональные антитела, появляются как один из основных классов лекарств, являющихся эффективными при лечении различных заболеваний. Из 10 лекарств, занимавших первые места при продаже в мире в 2012 г., пять относились к терапевтическим антителам, включая HUMIRA™, REMICADE™, RITUXAN™, HERCEPTIN™ и AVASTIN™. Указанные пять лекарств принесли прибыль, превысившую 45 миллиардов долларов во всём мире, что составило примерно 60 % от прибыли, которую в этом году принесла продажа терапевтических агентов на основе антител во всём мире. Ожидается, что их мировая продажа будет непрерывно расти, так как расширяется одобренное применение существующих продуктов, и новые лекарства появляются на рынке.

[0005] Хотя указанная область продолжает развиваться, многочисленные проблемы препятствуют более эффективному и разрешённому появлению кандидатов на основе антител на рынке. Одной из проблем, связанных с имеющимися в настоящее время терапевтическими агентами на основе антител, является их недостаточная селективность к участку их действия. Моноклональные антитела и растворимые белки слияния являются специфическими при связывании с молекулярными мишенями (такими как антигены и рецепторы на поверхности клеток) и их нейтрализации. Однако большинство молекулярных мишеней не является специфическим к участку заболевания, скорее, они могут находиться в клетках и тканях, которые не являются участками заболевания. Соответственно, терапевтический агент может действовать в этих здоровых нормальных клетках или тканях. Это побочное (нецелевое) действие может привести к нежелательным побочным эффектам. Следовательно, желательно создание терапевтических агентов направленного действия на основе антител.

[0006] Одной из возможных схем, которая позволяет избежать побочного действия и повысить селективность, является разработка проантител, активируемых в сайте-

мишени. Например, в патенте США № 8,399,219 и опубликованной заявке США на патент № 2010/0189651 описаны активируемые протеазой антитела, которые модифицированы пептидной “маской” или маскирующим фрагментом. В этих документах для скрининга пептидов или фрагментов, способных к ингибированию/восстановлению связывания функционального антитела с его мишенью, используется техника фагового дисплея. Однако маскирующие молекулы, полученные этими методами, не могут применяться универсально для всех антител, для которых они идентифицируются на основе их ингибиторной способности в отношении специфической мишени. Следовательно, при использовании этого подхода необходимо получать маскирующую молекулу для каждого терапевтического агента на основе антитела, что требует значительного времени, является дорогим и сложным. Кроме того, введение маскирующих фрагментов приводит к риску индукции нежелательного иммунного ответа у субъекта.

[0007] Похожий подход описан в опубликованной заявке США на патент № 2010/0189727, в которой предлагается маскирующий лиганд, нековалентно связанный с антиген-связывающим сайтом антитела с инактивацией антитела. В частности, маскирующий лиганд содержит две копии эпитопа антигена, с которым специфически связывается антитело, и отщепляемый полипептидный линкер, присоединённый к каждой копии эпитопа. Как и в случае техники фагового дисплея, описанной выше, необходимо также специально получать маскирующий лиганд для каждого антитела, и, следовательно, создание такого инактивированного антитела также требует много времени и больших расходов. Кроме того, поскольку маскирующий лиганд имеет высокое сродство к терапевтическому антителу, могут быть некоторые маскирующие лиганды, присоединённые к антителу после отщепления полипептидного отщепляемого линкера. Эти остаточные маскирующие лиганды могут препятствовать терапевтическому действию антитела.

[0008] Ввиду вышесказанного, в уровне техники существует необходимость в создании следующего поколения терапевтических агентов, которые тщательно разработаны и созданы для того, чтобы они обладали такими свойствами, как повышенная селективность сайта действия, а также повышенная эффективность. Кроме того, такие схемы разработки и создания должны применяться для широкого круга терапевтических агентов на основе антител и не должны вызывать нежелательного иммунного ответа.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Ниже излагается упрощённая сущность данного изобретения для того, чтобы обеспечить читателю основное понимание изобретения. Это изложение сущности не является исчерпывающим обзором данного изобретения и в нём не идентифицированы

ключевые/критические элементы настоящего изобретения или не определён объём изобретения. Единственная цель этого изложения состоит в представлении некоторых концепций, которые описаны в упрощённом виде как прелюдия к более подробному описанию, которое приведено ниже.

[0010] Согласно одному из аспектов данное изобретение предусматривает антитело с шарнирной областью. Этот терапевтический агент на основе антитела способен селективно активироваться в клетке-мишени или ткани-мишени для лечения заболевания в клетке-мишени или ткани-мишени.

[0011] Согласно различным вариантам данного изобретения антитело с шарнирной областью включает функциональное антитело, два ингибиторных домена и четыре отщепляемых линкера. Функциональное антитело способно к лечению заболевания в активированном состоянии и включает две лёгких цепи и две тяжёлых цепи. Каждый из двух ингибиторных доменов состоит из двух пептидных “плечей”, связанных друг с другом дисульфидными связями. Каждый из четырёх отщепляемых линкеров включает пептидный субстрат, расщепляемый ферментом, который специфически или высоко экспрессирован в клетке-мишени или в ткани-мишени. Каждый отщепляемый линкер соединяет одно из двух пептидных плечей двух ингибиторных доменов с N-концами одной или двух лёгких цепей и двух тяжёлых цепей в функциональном антителе.

[0012] В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения каждый из двух ингибиторных доменов представляет собой домен, содержащий шарнирную область иммуноглобулина A (IgA), иммуноглобулина D или иммуноглобулина G (IgG) или фрагмент такого домена с шарнирной областью. Например, ингибиторный домен может включать любую из следующих последовательностей: SEQ ID Nos. 10, 11, 12 и 13 в IgG, 14 и 15 в IgA, и 54 и 55 в IgD.

[0013] Согласно возможным вариантам функциональное антитело представляет собой антитело к TNF- α , антитело к RANKL, антитело к CTLA-4, антитело к HER2, антитело к EGFR, антитело к VEGF, антитело к VEGFR2, антитело к IL6R, антитело к IL12/23, антитело к CD3, антитело к CD11a, антитело к CD20, антитело к CD25, антитело к CD30, антитело к CD33 или антитело к CD52. Например, аминокислотная последовательность лёгкой цепи функционального антитела является любой из аминокислотных последовательностей SEQ ID Nos. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 и 9; в то время как аминокислотная последовательность тяжёлой цепи функционального антитела является любой из аминокислотных последовательностей SEQ ID Nos. 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65 и 66.

[0014] Согласно некоторым вариантам пептидный субстрат расщепляется любым из следующих ферментов: матричной металлопротеиназой (MMP), катепсином (CTS), каспазой (CASP) или дисинтегрином и металлопротеиназой (ADAM). Например, согласно некоторым вариантам фермент представляет собой MMP-2 или MMP-9, и каждый отщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID No. 16.

[0015] Согласно некоторым вариантам настоящего изобретения функциональное антитело представляет собой антитело к TNF- α , которое содержит лёгкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID No. 1, и тяжёлую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID No. 58, при этом каждый из отщепляемых линкеров содержит аминокислотную последовательность SEQ ID No. 16; и каждый из ингибиторных доменов содержит аминокислотную последовательность SEQ ID No. 10.

[0016] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к экспрессионной системе для получения антител с шарнирной областью в соответствии с указанными выше аспектами/вариантами данного изобретения.

[0017] Согласно различным вариантам настоящего изобретения экспрессионная система включает последовательность первой нуклеиновой кислоты и последовательность второй нуклеиновой кислоты. Последовательность первой нуклеиновой кислоты содержит, в направлении от 5'-конца к 3'-концу, область, кодирующую первый ингибиторный домен, область, кодирующую первый отщепляемый линкер, и область, кодирующую первое пептидное плечо. Область, кодирующая первый ингибиторный домен, кодирует первое пептидное плечо ингибиторного домена любого из описанных выше антител. Область, кодирующая первый отщепляемый линкер, кодирует отщепляемый линкер упомянутого выше антитела с шарнирной областью, и отщепляемый линкер является пептидным субстратом, который расщепляется ферментом, который экспрессирован специфически или высоко в клетке-мишени или в ткани-мишени. Область, кодирующая лёгкую цепь функционального антитела, кодирует лёгкую цепь упомянутого выше антитела с шарнирной областью, в котором функциональное антитело способно к лечению в активированном состоянии. Вторая последовательность нуклеиновой кислоты, содержит, в направлении от 5'-конца к 3'-концу, область, кодирующую второй ингибиторный домен, область, кодирующую второй отщепляемый линкер, и область, кодирующую второе пептидное плечо ингибиторного домена антитела с шарнирной областью. Область, кодирующая второй отщепляемый линкер, кодирует отщепляемый линкер антитела с шарнирной областью. Область, кодирующая тяжёлую цепь, кодирует тяжёлую цепь функционального антитела в антителе с шарнирной областью.

[0018] Согласно некоторым возможным вариантам данного изобретения первая и вторая последовательности нуклеиновой кислоты могут быть встроены в один экспрессионный вектор. Например, экспрессионная система может также содержать соединяющую последовательность нуклеиновой кислоты, которая соединяет последовательность первой нуклеиновой кислоты и последовательность второй нуклеиновой кислоты. Неограничивающие примеры соединяющей последовательности нуклеиновой кислоты включают последовательность, кодирующую полипептид фурин-2А или последовательность участка внутренней посадки рибосомы (IRES).

[0019] В случае, когда последовательности первой и второй нуклеиновой кислоты встроены в один экспрессионный вектор, экспрессионная система может также необязательно включать регуляторную последовательность, функционально соединённую с последовательностью первой нуклеиновой кислоты и последовательностью второй нуклеиновой кислоты таким образом, чтобы регулировать трансляцию последовательности первой нуклеиновой кислоты, последовательности второй нуклеиновой кислоты и необязательно последовательности соединяющей нуклеиновой кислоты в клетке-хозяине. Альтернативно, экспрессионная система может включать по меньшей мере две отдельных регуляторных последовательности, функционально соединённые с последовательностью первой нуклеиновой кислоты и последовательностью второй нуклеиновой кислоты, соответственно, для осуществления индивидуальной регуляции экспрессии последовательности первой и второй нуклеиновой кислоты.

[0020] Согласно некоторым другим вариантам последовательности первой и второй нуклеиновой кислоты могут быть встроены в два отдельных экспрессионных вектора. Например, последовательность первой нуклеиновой кислоты вместе с функционально связанной первой регуляторной последовательностью встраивается в первый экспрессионный вектор, в то время как последовательность второй нуклеиновой кислоты вместе с функционально связанной второй регуляторной последовательностью встраивается во второй экспрессионный вектор. Первый и второй экспрессионные векторы могут быть затем доставлены и экспрессированы в одной и той же клетке-хозяине или в разных клетках хозяина.

[0021] Согласно некоторым вариантам настоящего изобретения ингибиторный домен представляет собой шарнирный домен иммуноглобулина А (IgA), иммуноглобулина D или иммуноглобулина G (IgG) или фрагмент этого шарнирного домена.

[0022] Согласно различным вариантам настоящего изобретения экспрессионная система кодирует любое из упомянутых выше антител с шарнирной областью. Например, когда экспрессионная система создаётся одной конструкцией, последовательность нуклеиновой кислоты конструкции может быть любой из SEQ ID Nos. 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 и 50. В случае, когда экспрессионная система создаётся как двухвекторная (или двухплазмидная) система, последовательность первой нуклеиновой кислоты представляет собой любую из SEQ ID Nos. 67, 69, 71, 73, 75 и 77; в то время как последовательность второй нуклеиновой кислоты представляет собой любую из SEQ ID Nos. 68, 70, 72, 74, 76 и 78.

[0023] Согласно ещё одному аспекту данное изобретение относится к рекомбинантному вектору, пригодному для получения антител с шарнирной областью в соответствии с описанными выше аспектами/вариантами настоящего изобретения.

[0024] Согласно некоторым вариантам настоящего изобретения рекомбинантный вектор включает молекулу синтетической нуклеиновой кислоты в соответствии с описанными выше аспектами/вариантами настоящего изобретения, и одну или более регуляторных последовательностей, функционально соединённых с молекулой синтетической нуклеиновой кислоты таким образом, что вектор в подходящих условиях и в подходящей клетке-хозяине способен к экспрессии антитела с шарнирной областью в соответствии с описанными выше аспектами/вариантами настоящего изобретения.

[0025] Согласно ещё одному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, в частности, субъекта, больного раком или аутоиммунным заболеванием.

[0026] Согласно некоторым вариантам настоящего изобретения такой способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антител с шарнирными областями в соответствии с описанными выше аспектами/вариантами настоящего изобретения. Например, антитело с шарнирной областью может быть введено субъекту перорально, подкожно, внутривенно, внутритекально или внутримышечно.

[0027] Многие из признаков и преимуществ настоящего изобретения станут более понятными после ознакомления со следующим подробным описанием, рассматриваемым вместе с прилагаемыми рисунками.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

[0028] Данное изобретение будет легче понять из следующего подробного описания в свете прилагаемых рисунков, где:

[0029] Фигура 1 представляет собой схематическую диаграмму, иллюстрирующую структуру антитела с шарнирной областью согласно некоторым вариантам данного изобретения;

[0030] Фигура 2 представляет собой схематическую диаграмму, иллюстрирующую схему конструирования антитела с шарнирной областью согласно некоторым вариантам данного изобретения;

[0031] Фигура 3 представляет собой схематическую диаграмму, иллюстрирующую молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело с шарнирной областью согласно некоторым вариантам данного изобретения;

[0032] Фигура 4 представляет собой схематическую диаграмму, иллюстрирующую полную структуру антитела с шарнирной областью согласно некоторым вариантам данного изобретения;

[0033] Фигура 5 показывает фотографию геля SDS PAGE согласно одному примеру выполнения данного изобретения;

[0034] Фигура 6 показывает фотографию двух гелей SDS PAGE согласно одному примеру выполнения данного изобретения;

[0035] Фигура 7 отражает столбчатый график, иллюстрирующий способность к связыванию различных антител согласно одному примеру выполнения данного изобретения;

[0036] Фигура 8 отражает столбчатый график, иллюстрирующий сигнал TNF- α согласно одному примеру выполнения данного изобретения;

[0037] Фигура 9 отражает столбчатый график, иллюстрирующий способность к связыванию различных антител согласно другому примеру выполнения данного изобретения;

[0038] На Фигуре 10 приведён столбчатый график, иллюстрирующий способность к связыванию различных антител согласно ещё одному примеру выполнения данного изобретения;

[0039] На Фигуре 11 показаны фотографии, иллюстрирующие *in vivo* локализацию и активацию антитела к α EGFR с шарнирной областью на участке опухоли у мышей согласно одному примеру выполнения данного изобретения; и

[0040] На Фигуре 12 приведён график, показывающий *in vivo* противовоспалительное действие антитела к TNF α с шарнирной областью в случае артрита, индуцированного коллагеном.

[0041] В соответствии с общепринятой практикой различные описанные признаки/элементы показаны не в масштабе, а изображены для лучшей иллюстрации

конкретных признаков/элементов, относящихся к данному изобретению. Позиции и обозначения на различных Фигурах использованы для указания похожих частей/элементов.

СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0042] Подробное описание, приводимое ниже, вместе с описанием Фигур предназначено для описания примеров и не представляет собой единственную форму осуществления или использования изобретения. Описание иллюстрирует проведение примеров и последовательность стадий осуществления примера. Однако в различных примерах могут быть применены одинаковые или эквивалентные функции и последовательности.

[0043] Для удобства некоторые термины, применяемые в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения, приведены в данном разделе. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данной заявке, имеют то же самое значение, которое является общепринятым для специалиста в данной области, к которой относится данное изобретение.

[0044] Если в данной заявке не указано иное, технические и научные термины, используемые в данной заявке, будут иметь значение, которое является понятным и применяемым средним специалистом в данной области. Если в контексте не требуется иное, следует иметь в виду, что термины в единственном числе будут включать множественные формы этих терминов, и термины во множественном числе будут включать единственное число. Конкретно, термины, используемые в единственном числе в описании и в формуле изобретения, включают термины во множественном числе, если из контекста не следует иное. Используемые в описании и в формуле изобретения термины “по меньшей мере один” и “один или более” имеют то же значение и включают один, два, три или более элементов.

[0045] Несмотря на то, что численные интервалы и параметры, представляющие широкий объём изобретения, являются приблизительными, численные величины, указанные в конкретных примерах, приведены как имеющие возможно точное значение. Однако любой численной величине присуща некоторая ошибка, которая с необходимостью вытекает из стандартного отклонения при проведении соответствующих измерений. Используемый в данной заявке термин “примерно” обычно означает отклонение равное 10 %, 5 %, 1 % или 0.5 % от данной величины или интервала. Альтернативно, термин “примерно” означает приемлемую стандартную ошибку среднего значения при рассмотрении его специалистом в данной области.

[0046] Термин “терапевтический агент на основе антитела” означает терапевтический агент, который ингибирует фармакологическое действие эндогенных белков или патогенов в организме человека. Указанный “терапевтический агент”, когда он содержится в терапевтически эффективном количестве, приводит к получению желательного терапевтического эффекта у субъекта. Для целей данного изобретения терапевтические агенты на основе антител охватывают антитела и белки слияния, которые являются высоко специфическими при связывании молекул-мишеней или при их нейтрализации.

[0047] Термин “антитело”, используемый в данной заявке, включает полноразмерные антитела и любой их антиген-связывающий фрагмент или их одиночные цепи. Основной функциональной единицей каждого антитела является мономер иммуноглобулина, который представляет собой молекулу Y-образной формы, состоящую из двух тяжёлых цепей и двух лёгких цепей, связанных друг с другом дисульфидными связями. Термин “функциональное антитело” охватывает полноразмерное антитело или один или более фрагментов антитела, которые сохраняют способность антитела к специфическому связыванию; примеры таких функциональных фрагментов включают Fab (антиген-связывающий фрагмент), Fv (вариабельный фрагмент), а также F(ab')₂, Fab', scFv (вариабельный фрагмент одиночной цепи) и т. п. Антитело может быть моноклональным или поликлональным и может быть антителом человеческого или не человеческого происхождения или химерным белком.

[0048] В данной заявке термин “отщепляемый линкер” представляет собой пептидный субстрат, расщепляемый ферментом. При этом отщепляемый линкер, будучи расщеплённым ферментом, обеспечивает активацию данной шарнирной молекулы антитела. Предпочтительно, если отщепляемый линкер выбирается таким образом, чтобы активация возникала на желательном участке действия, который может быть сайтом или располагаться вблизи клеток-мишеней (например, клеток карциномы) или тканей-мишеней. Например, отщепляемый линкер является пептидным субстратом, специфическим по отношению к ферменту, который специфически или с высокой степенью экспрессирован на участке действия так, что скорость расщепления отщепляемого линкера на участке-мишени больше, чем в других местах, отличных от участка-мишени.

[0049] Термин “лиганд” означает любую молекулу, которая специфически связывается или реактивно ассоциируется или образует комплексы с рецептором, субстратом, антигенной детерминантой или другим сайтом связывания на клетке или в тканях-мишенях. Примеры лигандов включают антитела и их фрагменты (например,

моноклональное антитело или его фрагмент), ферменты (например, фибринолитические ферменты), модификаторы биологического ответа (например, интерлейкины, интерфероны, эритропоэтин или колониестимулирующие факторы), пептидные гормоны и их антиген-связывающие фрагменты.

[0050] Применяемый в данной заявке термин “нуклеиновая кислота” обозначает одно- и двухнитевую РНК, мРНК и ДНК, включая кДНК и геномную ДНК. Если иное не оговорено, конкретная последовательность нуклеиновой кислоты также охватывает её консервативно модифицированные варианты (например, замены в вырожденном кодоне) и комплементарные последовательности, а также конкретно указанную последовательность. Левый конец последовательностей однонитевого полинуклеотида является 5'-концом, направление последовательностей двухнитевого полинуклеотида влево называется направлением в сторону 5'-конца, если не оговаривается иное.

[0051] Термины "полипептид", "пептид" и "белок" используются как взаимозаменяемые для названия полимера аминокислотных остатков. Эти термины охватывают также термин "антитело". Термин "аминокислота" относится к аминокислотам природного происхождения и к синтетическим аминокислотам, а также к аналогам аминокислот и миметикам аминокислот, которые действуют образом, похожим на действие аминокислот природного происхождения. В полипептидах, используемых в данной заявке, в соответствии со стандартным применением и соглашением направление влево является направлением в сторону (N)-конца с аминогруппой и направление вправо является направлением в сторону (C)-конца с карбоксильной группой.

[0052] По всему тексту данной заявки термин "синтетическая" нуклеиновая кислота или аминокислота означает последовательность нуклеиновой кислоты или аминокислоты, которая не обнаружена в природе. Подразумевается, что синтетические последовательности, сконструированные способом по изобретению, включены в данное изобретение в любой форме, например, читаемые на бумаге или в компьютере и это могут быть физически полученные нуклеиновые кислоты и полипептиды. Физически полученные нуклеиновые кислоты и полипептиды по изобретению составляют часть настоящего изобретения, независимо от того, получены ли они непосредственно из обозначенной последовательности или из копий таких последовательностей (например, получены методом ПЦР (PCR), репликацией плазмиды, химическим синтезом и т. п.). Термин "синтетическая нуклеиновая кислота" может включать, например, последовательности нуклеиновых кислот, полученные или сконструированные из полностью искусственных аминокислотных последовательностей или последовательностей нуклеиновых кислот с единичными или множественными

нуклеотидными заменами по сравнению с последовательностью природного происхождения, созданными путём случайного или направленного мутагенеза, химического синтеза, методами шаффлинга (перестановки) в ДНК, методами вторичной сборки ДНК или любым способом, известным специалисту в данной области. Такие изменения могут быть сделаны без изменения аминокислотной последовательности, кодированной последовательностью нуклеиновой кислоты, или могут модифицировать аминокислотную последовательность для того, чтобы оставить желательную функцию кодированного белка неизменной или улучшенной.

[0053] Используемый в данной заявке термин “вектор” относится к молекулам (например, это могут быть фаг, плаزمид, вирусные векторы, а также искусственные хромосомы, такие как бактериальные и дрожжевые искусственные хромосомы, используемые для передачи генетического материала в клетку-хозяина). Вектор может состоять или из ДНК, или из РНК. Вектор может быть введён в клетку-хозяина различными методами, хорошо известными из уровня техники. Регуляторная последовательность вектора представляет собой последовательность нуклеиновой кислоты, требующаяся для экспрессии генного продукта-мишени, функционально связанного с ней. Термин “функционально связанный”, используемый в данной заявке, означает, что регуляторные нуклеиновая кислота и нуклеиновая кислота, представляющая интерес, связаны таким образом, что экспрессия указанной нуклеиновой кислоты, представляющей интерес, может регулироваться указанной регуляторной нуклеиновой кислотой, то есть, последовательность регуляторной нуклеиновой кислоты будет функционально связана с последовательностью указанной нуклеиновой кислоты для осуществления экспрессии. Соответственно, последовательность регуляторной нуклеиновой кислоты и последовательность нуклеиновой кислоты, которая должна экспрессироваться, могут быть физически соединены друг с другом, например, путём инсерции (встраивания) последовательности регуляторной нуклеиновой кислоты в 5'-конец последовательности нуклеиновой кислоты, которая должна экспрессироваться. Альтернативно, последовательность регуляторной нуклеиновой кислоты и нуклеиновая кислота, которая должна экспрессироваться, могут просто находиться вблизи друг друга, так чтобы последовательность регуляторной нуклеиновой кислоты была способна управлять экспрессией по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, которая представляет интерес. Последовательность регуляторной нуклеиновой кислоты и нуклеиновая кислота, которая должна экспрессироваться, предпочтительно, разделены не более чем 500 парами оснований (по), 300 по, 100 по, 80 по, 60 по, 40 по, 20 по, 10 по или 5 по.

[0054] Используемый в данной заявке термин “лечение”, относится к применению или введению шарнирных молекул антитела по изобретению субъекту, у которого наблюдается медицинское состояние, симптом такого состояния, заболевание или вторичное нарушение, или предрасположенность к такому состоянию, с целью частичного или полного облегчения, улучшения состояния, отсрочки начала, ингибирования развития, уменьшения степени серьезности и/или уменьшения возникновения одного или более симптомов или признаков конкретного заболевания, нарушения и/или состояния. В общем, термин “лечение” включает не только снятие симптомов или уменьшение уровня маркёров заболевания, но также прекращение или замедление развития или ухудшения проявления симптома, который ожидался в отсутствие лечения. Положительные или желательные клинические результаты включают, но без ограничения, ослабление одного или более симптомов, уменьшение степени серьезности болезни, стабилизацию (то есть, отсутствие ухудшения) состояния, отсрочку или замедление развития заболевания, улучшение или временное облегчение болезненного состояния и ремиссию (частичную или полную), независимо от того, выявлены или не выявлены эти результаты.

[0055] Термин “эффективное количество”, используемый в данной заявке, относится к количеству компонента, которое достаточно для получения желательного терапевтического ответа. Терапевтически эффективное количество также означает такое количество, при введении которого терапевтически полезные эффекты перевешивают любые токсичные или вредные эффекты от применения соединения или композиции. Конкретное эффективное или достаточное количество будет меняться в зависимости от таких факторов, как подвергающееся лечению заболевание, физическое состояние пациента (например, вес пациента, возраст или пол), вид млекопитающего или животного, которые подвергаются лечению, продолжительность лечения, природа сопутствующей терапии (если она проводится), и используемые конкретные составы и структура применяемых соединений или их производных. Эффективное количество может быть выражено, например, в г, мг или мкг, или как мг/кг веса пациента.

[0056] Термин “субъект” относится к млекопитающему, включая человека, который подвергается лечению при помощи шарнирных молекул антитела и/или способов по изобретению. Термин “субъект” относится к мужчинам и женщинам, если пол не оговаривается специально.

[0057] Настоящее изобретение относится к антителам с шарнирными областями, которые селективно активируются в клетке-мишени или ткани-мишени. Способы и соединения (например, последовательности нуклеиновых кислот и векторы) для получения таких шарнирных молекул антител, фармацевтические композиции,

содержащие антитела с шарнирными областями, а также способы их применения входят в объём данного изобретения.

[0058] На Фигуре показана схематическая диаграмма, иллюстрирующая общую структуру шарнирной молекулы антитела 100 согласно некоторым вариантам настоящего изобретения, и на Фигуре 2 приведена схематическая диаграмма, иллюстрирующая схему дизайна и механизм действия шарнирной молекулы антитела 100. Как показано на Фигуре 1, антитело 100 с шарнирной областью содержит функциональное антитело 110, два ингибиторных домена 120 и четыре отщепляемых линкера 130, соединяющие ингибиторные домены 120 с функциональным антителом 110. На Фигуре 2 показана вначале нерасщеплённая форма, способность к связыванию указанного антитела 100 с шарнирной областью в отношении его лиганда-мишени (L) по существу ингибирована (инактивирована). Как только антитело 100 с шарнирной областью вводится субъекту и достигает сайта-мишени, фермент (E), который специфически или с высокой степенью экспрессирован в сайте-мишени, будет расщеплять антитело 100 с шарнирной областью в области отщепляемых линкеров 130. Это ферментативное расщепление антитела 100 с шарнирной областью удаляет ингибиторные домены 120 из шарнирной молекулы антитела 100 и приводит к образованию функционального антитела 110 со способностью связываться с лигандом (L). Следовательно, терапевтическое действие функционального антитела 110 может быть восстановлено на участке заболевания.

[0059] Возвращаясь к Фигуре 1, следует отметить, что функциональное антитело 110 является полноразмерным антителом или включает один или более функциональных фрагментов антитела для лечения заболевания в активированном состоянии. Структура функционального антитела 110 содержит две лёгких цепи 112 и две тяжёлых цепи 114, соединённые друг с другом дисульфидными связями. В частности, две тяжёлых цепи 114 соединены одной или более дисульфидными связями (116) в шарнирной области.

[0060] Предпочтительно, когда функциональное антитело 110 представляет собой терапевтическое антитело для лечения одного или более заболеваний у субъекта. Функциональное антитело 110 может быть полноразмерным терапевтическим антителом или его функциональным фрагментом. Неограничивающими примерами функционального антитела 110 являются: антитело к фактору некроза опухолей альфа (анти-TNF- α) (например, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол и голимумаб), антитело к лиганду рецептора активатора NF κ b (анти-RANKL) (например, деносумаб), антитело к антигену 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (анти-CTLA-4) (например, тремелелиумаб и ипилиумаб), антитело к рецептору человеческого эпидермального фактора роста (анти-HER2) (например, пертузумаб, трастузумаб и трастузумаб эмтанзин),

антитело к рецептору эпидермального фактора роста (анти-EGFR) (например, панитумумаб, цетуксимаб, залутумумаб и нецитумумаб), антитело к сосудистому эндотелиальному фактору роста (анти-VEGF) (например, бевасизумаб и ранибизумаб), антитело к рецептору 2 сосудистого эндотелиального фактора роста (анти-VEGFR2) (например, рамуцирумаб), антитело к рецептору интерлейкина 6 (анти-IL6R) (например, регенерон и тоцилизумаб), антитело к интерлейкину 12/23 (анти-IL12/23) (например, устекинумаб и бриакинумаб), антитело к кластеру дифференцировки 3 (анти-CD3) (например, отеликсизумаб, теплизумаб и муромонаб-CD3), антитело к CD11a (например, эфализумаб), антитело к CD20 (например, обинутузумаб, офатумумаб, тоситумомаб-I131, ибритумомаб тиуксетан и ритуксимаб), антитело к CD25 (известно также как анти-IL2R) (например, базиликсимаб и даклизумаб), антитело к CD30 (например, брентуксимаб ведотин), антитело к CD33 (например, гемтузумаб озогамицин) и антитело к CD52 (например, алемтузумаб). Следует отметить, что вышеуказанное не является исчерпывающим перечнем терапевтических антител, которые пригодны для применения в качестве функционального антитела 110, описанного в данной заявке, скорее, другие антитела, имеющие структуру, описанную выше, также применимы при осуществлении данного изобретения.

[0061] Заболевания или медицинские состояния, которые можно лечить при помощи одного или более указанных выше терапевтических антител, включают, но без ограничения, меланому в прогрессирующей стадии (например, при помощи ипилимумаба), потерю костной массы (например, при помощи деносумаба), рак молочной железы (например, при помощи трастузумаба, трастузумаба эмтанзина, пертузумаба или рамуцирумаба), хронический лимфоцитарный лейкоз (например, при помощи обинутузумаба или офатумумаба), колоректальный рак (например, при помощи панитумумаба, цетуксимаба или бавацизумаба), болезнь Крона (например, при помощи инфликсимаба или цертолизумаба пегола), аденокарциному желудочно-пищеводного соединения (например, при помощи рамуцирумаба), рак головы и шеи (например, при помощи залутумумаба), гепатоклеточную карциному (например, при помощи рамуцирумаба), лимфому Ходжкина (например, при помощи брентуксимаба ведотина), макулярную дегенерацию (например, при помощи ранибизумаба), метастатическую меланому (например, при помощи тремелиумаба), миелоидный лейкоз (например, при помощи гемтузумаба озогамицина или алемтузумаба), лимфому не-Ходжкина (например, при помощи оситумомаба-I131, ибритумомаба тиуксетана или ритуксимаба), немелкоклеточный рак лёгкого (например, при помощи нецитумумаба), псориаз (например, при помощи эфализумаба), пятнистый псориаз (например, при помощи

устекинумаба или бриакинумаба), купирование или предотвращение отторжения трансплантированной почки (например, при помощи муромонаба-cd3, базиликсимаба или даклизумаба), ревматоидный артрит (например, при помощи тосилизумаба, голимумаба или адалимумаба) и сахарный диабет типа 1 (например, при помощи отеликсизумаба или теплизумаба).

[0062] Согласно некоторым вариантам функциональное антитело 110 является антителом к TNF- α , включающим аминокислотную последовательность SEQ ID No. 1 (то есть, лёгкую цепь инфликсимаба) и аминокислотную последовательность SEQ ID No. 58 (то есть, тяжёлую цепь инфликсимаба), антителом к EGFR, включающим аминокислотную последовательность SEQ ID No. 2 (то есть, лёгкую цепь панитумумаба) и аминокислотную последовательность SEQ ID No. 59 (то есть, тяжёлую цепь панитумумаба), антителом к HER2, включающим аминокислотную последовательность SEQ ID No. 3 (то есть, лёгкую цепь трастузумаба) и аминокислотную последовательность SEQ ID No. 60 (то есть, тяжёлую цепь трастузумаба), антителом к TNF- α , включающим аминокислотную последовательность SEQ ID No. 4 (то есть, лёгкую цепь адалимумаба) и аминокислотную последовательность SEQ ID No. 61 (то есть, тяжёлую цепь адалимумаба), антителом к RANKL, включающим аминокислотную последовательность SEQ ID No. 5 (то есть, лёгкую цепь деносумаба) и аминокислотную последовательность SEQ ID No. 62 (то есть, тяжёлую цепь деносумаба), антителом к CTLA-4, включающим аминокислотную последовательность SEQ ID No. 6 (то есть, лёгкую цепь ипилимумаба) и аминокислотную последовательность SEQ ID No. 63 (то есть, тяжёлую цепь ипилимумаба), антителом к CTLA-4, включающим аминокислотную последовательность SEQ ID No. 7 (то есть, лёгкую цепь тремелиумаба (иначе называемого тицилиумабом) и аминокислотную последовательность SEQ ID No. (пропуск) (то есть, тяжёлую цепь тремелиумаба), антителом к CD11a, включающим аминокислотную последовательность SEQ ID No. 8 (то есть, лёгкую цепь эфализумаба) и аминокислотную последовательность SEQ ID No. 65 (то есть, тяжёлую цепь эфализумаба) или антителом к IL12/23, включающим аминокислотную последовательность SEQ ID No. 9 (то есть, лёгкую цепь устекинумаба) и аминокислотную последовательность SEQ ID No. 66 (то есть, тяжёлую цепь устекинумаба).

[0063] Как показано на Фигуре 1, каждый ингибиторный домен 120 состоит из двух пептидных плечей 122. В этом примере два пептидных плеча 122 соединены друг с другом дисульфидными связями 124; однако, настоящее изобретение не ограничено этим. Согласно некоторым вариантам настоящего изобретения ингибиторный домен 120 является шарнирным доменом иммуноглобулина, такого как иммуноглобулин А (IgA)

иммуноглобулин D (IgD) или иммуноглобулин G (IgG), или включает часть этого шарнирного домена. Согласно различным вариантам настоящего изобретения IgA представляет собой IgA1 (SEQ ID No. 14) или IgA2 (SEQ ID No. 15), IgG представляет собой IgG1 (SEQ ID No. 10), IgG2 (SEQ ID No. 11), IgG3 (SEQ ID No. 12) или IgG4 (SEQ ID No. 13); в то время как IgD представляет собой IgD1 (SEQ ID No. 54) или IgD2 (SEQ ID No. 55).

[0064] Шарнирные структуры ингибиторных доменов 120, после присоединения к функциональному антителу 110, стерически маскируют лиганд-связывающий сайт функционального антитела 110. Тогда шарнирная молекула антитела 100 в нерасщеплённом состоянии проявляет небольшую склонность (если она вообще есть) к взаимодействию с нужным лигандом. В соответствии с рабочими примерами, приведёнными в данном описании, в нерасщеплённом состоянии связывающая способность функционального антитела 110 по отношению к его лиганду снижается по меньшей мере примерно на 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % или даже на 100 %.

[0065] Согласно различным вариантам настоящего изобретения, когда функциональное антитело 110 соединяется с ингибиторным доменом 120 в присутствии нужного лиганда, связывание не происходит или практически нет связывания функционального антитела 110 с его лигандом или происходит не более 0.001 %, 0.02 %, 0.1 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 % или 30 %-ного связывания функционального антитела 110 с его лигандом по сравнению со связыванием функционального антитела 110, которое не соединено с ингибиторным доменом 120.

[0066] Другое преимущество такого ингибиторного домена 120 находится в его разностороннем применении. Можно оценить, что ингибиторный домен 120 не сконструирован на основе его специфического взаимодействия с функциональным антителом 110 и/или нужным лигандом функционального антитела 110 и, следовательно, его ингибирующая активность не зависит от функционального антитела 110. Кроме того, большинство терапевтических антител содержит общие и похожие основные цепи, что облегчает присоединение к ним ингибиторного домена 120.

[0067] В дополнение к желательной ингибирующей активности и разнообразному применению ингибиторный домен 120 по изобретению имеет также преимущество в том, что он произведён из шарнирной области иммуноглобулина. Отсюда в отличие от

экзогенных маскирующих лигандов, известных из уровня техники, ингибиторный домен 120 по изобретению не будет вызывать нежелательный иммунный ответ у субъекта.

[0068] Ингибиторный домен 120 присоединён к функциональному антителу через отщепляемый линкер 130. Конкретно, каждый из четырёх отщепляемых линкеров 130 соединяет один из двух пептидных плечей 122 двух ингибиторных доменов 120 с N-концами одной из двух лёгких цепей 112 и двух тяжёлых цепей 114 функционального антитела 110. Отщепляемый линкер 130 представляет собой пептидный субстрат, расщепляемый ферментом, который специфически или с высокой степенью экспрессирован в клетке-мишени или в ткани-мишени (такой, как область поражения у субъекта) таким образом, что антитело с шарнирной областью активировано в клетке-мишени или в ткани-мишени.

[0069] Как обсуждалось выше, присоединение ингибиторных доменов 120 к функциональному антителу 110 приводит к ингибированию связывания функционального антитела 110 с его нужным лигандом. Однако, как только фермент переварит отщепляемый линкер 130, ингибиторные домены 120 отсоединяются от антитела 110 с шарнирной областью, при этом происходит восстановление связывающей способности функционального антитела 110.

[0070] Согласно некоторым вариантам пептидный субстрат расщепляется одним из следующих ферментов: матриксной металлопротеиназой (например, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-13 и MMP-14), катепсином (например, CTS A, CTS B, CTS D, CTS E и CTS K), каспазой (например, CASP-1, CASP-2, CASP-3, CASP-4, CASP-5, CASP-6, CASP-7, CASP-7, CASP-9, CASP-10, CASP-11, CASP-12, CASP-13 и CASP-14) или дисинтегрином и металлопротеиназой (например, ADAM-10, ADAM-12, ADAM-17, ADAM-TS и ADAM-TS5).

[0071] Матриксные металлопротеиназы (MMPs) представляют собой семейство цинк-зависимых эндопептидаз, который расщепляют матриксные белки. MMPs включают коллагеназы, желатиназы, матрилизины, энамелизины, металлоэластазы, стромелизины и другие структурные белки и рецепторные лизины. MMPs участвуют в разрушении внеклеточной матрицы в обычных физиологических процессах, таких как развитие и репродукция эмбрионов, а также в развитии заболеваний, таких как артрит и метастазы.

[0072] Например, обе MMP-2 (известной также как желатиназа А или коллагеназа 72 кДа типа IV) и MMP-9 (известная также как желатиназа В или коллагеназа 92 кДа типа IV) играют роль в возникновении воспалительного ответа. Соответственно, эти белки экспрессируются с более высокой степенью в воспалительном сайте, чем в других клетках/тканях субъекта. Кроме того, повышенная экспрессия MMP-2 или MMP-9 также

позитивно связана с развитием опухолей, включая инвазию, метастазы, рост и ангиогенез. Следовательно, пептидный субстрат для этих белков пригоден для применения в качестве отщепляемого линкера 130 таким образом, что антитело 100 с шарнирной областью активируется в воспалительном сайте или на участке, поражённом раком. Кроме того, так как уровень экспрессии MMP-2/MMP-9 в клетках/тканях, отличных от области поражения, является сравнительно низким, активация антитела 100 с шарнирной областью в этих клетках/тканях происходит редко по сравнению с активацией в области поражения. Соответственно, антитело 100 с шарнирной областью по изобретению функционирует при лечении заболевания с повышенной селективностью сайта действия.

[0073] Согласно некоторым вариантам каждый отщепляемый линкер 130 включает аминокислотную последовательность Gly-Pro-Leu-Gly-Val-Arg (GPLGVR; SEQ ID No. 16), которая является пептидным субстратом для MMP-2 или MMP-9. Неограничивающие примеры пептидных субстратов для MMP-2/MMP-9 включают: Pro-Leu-Gly-Met-Trp-Ser-Arg (PLGMWSR; SEQ ID No. 51), Pro-Leu-Gly-Leu-Trp-Ala-(d)-Arg (PLGLWA-(d)-R; SEQ ID No. 52) и Pro-Gln-Gly-Ile-Ala-Gly-Gln-(d)-Arg (PQGIAGQ-(d)-R; SEQ ID No. 53).

[0074] Под “активируемым” антителом подразумевают, что антитело 100 с шарнирной областью проявляет первую связывающую способность по отношению к лиганду, представляющему интерес, будучи в нерасщеплённом или неактивированном состоянии, и вторую связывающую способность по отношению к тому же лиганду, будучи в расщеплённом или активированном состоянии, при этом величина второй связывающей способности выше, чем величина первой связывающей способности. Например, связывающая способность активированного функционального антитела 110 по отношению к его лиганду может быть по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900 или даже 1,000 раз выше, чем связывающая способность нерасщеплённого антитела 100 с шарнирной областью по отношению к тому же лиганду.

[0075] Поскольку отщепляемый линкер 130 выбирается на основании его специфичности к ферменту, который с высокой степенью экспрессирован в сайте-мишени, следует иметь в виду, что активация антитела 100 с шарнирной областью по большей части будет иметь место в сайте-мишени. Эта высокая селективность сайта действия в сочетании с выдающейся ингибирующей активностью в нерасщеплённом состоянии позволяет практически избежать побочного действия функционального антитела 110.

[0076] Настоящее изобретение имеет также преимущество в том, что отсоединившийся ингибиторный домен 120 не участвует в связывании между

активированным функциональным антителом 110 и намеченным лигандом функционального антитела 110. Соответственно, связывающая способность функционального антитела 110 практически восстанавливается, как только антитело 100 с шарнирной областью активируется при отщеплении отщепляемого линкера 130. Например, после того как антитело 100 с шарнирной областью проконтактирует с ферментом (например, MMP-2), который с высокой степенью экспрессирован в сайте-мишени в конкретное время, возникает по меньшей мере 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % или 100 %-ное связывание активированного функционального антитела 110 с выбранным лигандом функционального антитела 110, что можно сравнить со связыванием функционального антитела 110, не соединённого с ингибиторным доменом 120.

[0077] Согласно некоторым вариантам настоящего изобретения функциональное антитело 110 является антителом к TNF- α и включает аминокислотную последовательность SEQ ID No. 1, каждый из отщепляемых линкеров 130 включает аминокислотную последовательность SEQ ID No. 14; и каждый из ингибиторных доменов 120 включает аминокислотную последовательность SEQ ID No. 8.

[0078] Антитело с шарнирной областью по изобретению может быть получено синтетическим способом или может быть рекомбинантно экспрессировано и очищено.

[0079] Например, антитело с шарнирной областью может быть синтезировано обычными способами, такими как с применением t-BOC или FMOC защиты альфа-аминогрупп. Оба способа включают постадийный синтез, при этом одна аминокислота добавляется на каждой стадии, начиная от С-конца пептида. Антитела с шарнирной областью по изобретению могут быть также синтезированы хорошо известными методами твёрдофазного синтеза пептидов.

[0080] Для рекомбинантного получения антитела с шарнирной областью нужны векторные конструкции или молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие антитела с шарнирной областью по изобретению. Различные векторные конструкции, которые способны к экспрессии в прокариотных или эукариотных клетках, известны из уровня техники. Конструкции экспрессионных векторов обычно выбираются таким образом, чтобы они были совместимы с клеткой-хозяином, в которой они должны быть использованы. Согласно некоторым вариантам вектор кодирует лёгкую и тяжёлую цепь функционального антитела, ингибиторный домен и отщепляемые линкеры.

[0081] На Фигуре 3 показана диаграмма молекулы нуклеиновой кислоты 200 согласно некоторым вариантам настоящего изобретения. В подходящих условиях

молекула нуклеиновой кислоты 200 может быть транслирована, и экспрессированный (-ые) полинуклеотид (-ы) затем модифицируется (-ются) и/или собираются в антитело с шарнирной областью, например, в антитело 100 с шарнирной областью, показанное выше. Фигура 3 представляет схематическую диаграмму, иллюстрирующую молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело с шарнирной областью в соответствии с некоторыми вариантами настоящего изобретения; например, антитело 100 с шарнирной областью, показанное выше.

[0082] Согласно некоторым вариантам молекула 200 синтетических нуклеиновых кислот включает последовательность первой нуклеиновой кислоты 210, последовательность второй нуклеиновой кислоты 220 и соединяющую последовательность нуклеиновой кислоты 230. Последовательность первой нуклеиновой кислоты 210 содержит в направлении от 5'-конца к 3'-концу область 212, кодирующую первый ингибиторный домен, область 214, кодирующую первый отщепляемый линкер, и область 216, кодирующую лёгкую цепь. Область 212, кодирующая первый ингибиторный домен, кодирует первое пептидное плечо (такое как одно пептидное плечо 122, показанное на Фигуре 1) ингибиторного домена (такого как ингибиторный домен 120 на Фигуре 1) антитела с шарнирной областью по изобретению. Согласно некоторым вариантам ингибиторный домен может быть шарнирным доменом IgA, IgD или IgG, или фрагментом шарнирного домена. Область 214, кодирующая первый отщепляемый линкер, кодирует пептидный субстрат (например, отщепляемый линкер 130 на Фигуре 1), расщепляемый ферментом, который специфически или с высокой степенью экспрессирован в клетке-мишени или в ткани-мишени. Область 216, кодирующая лёгкую цепь, кодирует лёгкую цепь (например, лёгкую цепь 102 на Фигуре 1) функционального антитела, способного в активированном состоянии применяться для лечения. Последовательность 220 второй нуклеиновой кислоты включает в направлении от 5'-конца к 3'-концу область 222, кодирующую второй ингибиторный домен, область 224, кодирующую второй отщепляемый линкер, и область 226, кодирующую тяжёлую цепь. Область 222, кодирующая второй ингибиторный домен, кодирует второе пептидное плечо (такое как другое пептидное плечо 122 на Фигуре 1) ингибиторного домена (например, ингибиторного домена 120 на Фигуре 1). Область 224, кодирующая второй отщепляемый линкер, кодирует тот же пептидный субстрат (например, отщепляемый линкер 130 на Фигуре 1). Область 226, кодирующая тяжёлую цепь, кодирует тяжёлую цепь (такую как тяжёлая цепь 104) функционального антитела.

[0083] Соединяющая последовательность нуклеиновой кислоты 230 используется для соединения последовательности первой нуклеиновой кислоты 210 и

последовательности второй нуклеиновой кислоты 220 с образованием одной молекулы нуклеиновой кислоты 200.

[0084] Согласно необязательным вариантам последовательность первой нуклеиновой кислоты 210 и последовательность второй нуклеиновой кислоты 220 соединены в одной открытой рамке считывания, и транслированный продукт после секреции модифицирован для получения собранного антитела с шарнирной областью. Например, как показано на Фигуре 3, последовательность 230, кодирующая фурин-2, находится между первой и второй нуклеиновыми кислотами 210 и 220. Альтернативно, последовательность IRES (не показана) может быть использована для соединения последовательности первой нуклеиновой кислоты 210 и последовательности второй нуклеиновой кислоты 220 таким образом, что эти две последовательности нуклеиновых кислот в отдельности транслированы с образованием двух полипептидов.

[0085] Согласно некоторым вариантам настоящего изобретения молекула синтетической нуклеиновой кислоты 200 содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую любое из упомянутых выше антител с шарнирной областью и их эквиваленты. Например, молекула синтетической нуклеиновой кислоты может включать нуклеотидную последовательность любой из последовательностей SEQ ID Nos. 17-50. Согласно другим вариантам данного изобретения последовательности первой и второй нуклеиновой кислот встраиваются в два разных вектора, в которых последовательность первой нуклеиновой кислоты представляет собой любую из SEQ ID Nos. 67, 69, 71, 73, 75 и 77, в то время как последовательность второй нуклеиновой кислоты является любой из SEQ ID Nos. 68, 70, 72, 74, 76 и 78.

[0086] SEQ ID No.56 также является примером последовательности молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей шарнирные домены IgD1, содержащие последовательность SEQ ID No. 54; в то время как SEQ ID No.57 является примером последовательности молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей шарнирные домены IgD2, содержащие последовательность SEQ ID No. 55.

[0087] Векторы для экспрессии указанной выше молекулы нуклеиновой кислоты 200 обычно конструируются путём соединения молекул синтетической нуклеиновой кислоты 200 с одной или более регуляторными последовательностями таким образом, чтобы транскрипция и/или трансляция молекулы синтетической нуклеиновой кислоты 200 находились под контролем регуляторной (-ых) последовательности (-ей). Неограничивающие примеры регуляторных последовательностей включают промоторы, энхансеры, терминаторы, операторы, репрессоры и индукторы.

[0088] Конструкции экспрессионных векторов обычно обеспечивают также область инициации транскрипции и трансляции, когда это может быть необходимо или желательно, которая может быть индуцируемой или конститутивной, при этом кодирующая область функционально присоединена под контролем области инициации транскрипции и области терминации транскрипции и трансляции. Эти контролируемые области могут быть нативными для видов, из которых получена нуклеиновая кислота, или могут быть получены из экзогенных источников. Конструкции экспрессионных векторов могут также включать селективируемый маркер, действующий в хозяине для облегчения, например, роста клеток-хозяев, содержащих конструкцию, представляющую интерес. Гены селективируемого маркера могут обеспечить фенотипический признак для селекции трансформированных клеток-хозяев, такой как резистентность к дигидрофолат-редуктазе или неомицину для культуры эукариотных клеток.

[0089] Когда последовательность первой нуклеиновой кислоты 210 и последовательность второй нуклеиновой кислоты 220 конструируются в одной рамке считывания, экспрессионный вектор может включать одну регуляторную последовательность, функционально соединённую с последовательностью первой нуклеиновой кислоты и последовательностью второй нуклеиновой кислоты. С другой стороны, когда последовательность первой нуклеиновой кислоты 210 и последовательность второй нуклеиновой кислоты 220 расположены в различных рамках считывания, экспрессионный вектор может включать по меньшей мере две регуляторных последовательности, функционально соединённых с последовательностью первой нуклеиновой кислоты и последовательностью второй нуклеиновой кислоты, соответственно.

[0090] Согласно другим вариантам первая нуклеиновая кислота и вторая нуклеиновая кислота не конструируются в одном векторе; скорее, они получают в двух разных векторах, каждый из которых включает свою собственную область инициации транскрипции и трансляции, селективируемый маркер и/или регуляторную последовательность.

[0091] Антитело с шарнирной областью согласно данному изобретению пригодно для лечения заболевания (-ий) или медицинского состояния (-ий), которое (-ые) излечимо (-ы) при применении функционального шарнирной молекулы антитела. Заболевания или медицинские состояния, излечимые при помощи терапии на основе антител, в основном представляют собой рак или аутоиммунные заболевания.

[0092] Для лечения субъекта, страдающего от таких заболеваний, антитело с шарнирной областью по изобретению или фармацевтическая композиция, его

содержащая, вводится субъекту в терапевтически эффективном количестве. Соответственно, фармацевтическая композиция и способ лечения также входят в объём настоящего изобретения.

[0093] В дополнение к антителу с шарнирной областью указанная фармацевтическая композиция содержит также фармацевтически приемлемый носитель. Термин “фармацевтически приемлемый носитель”, используемый в данной заявке, означает фармацевтически приемлемые материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твёрдый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, применяемые для доставки или транспортировки активных агентов (например, антитела с шарнирной областью) из одного органа или части органа в другой орган или часть этого органа. Носитель должен быть “приемлемым” в смысле его совместимости с другими ингредиентами композиции и выбранным для сведения к минимуму любого разложения активного агента и для минимизации любых вредных побочных эффектов для субъекта. Фармацевтическая композиция может также содержать одну или более фармацевтически приемлемых добавок, включая связующие, вкусовые вещества, буферные агенты, загустители, красители, антиоксиданты, разбавители, стабилизаторы, буферные агенты, эмульгаторы, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, антисептики и т. п.

[0094] Выбор фармацевтически приемлемого носителя, который должен применяться в сочетании с пептидным антителом с шарнирной областью в основном определяется способом введения этой композиции. Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может вводиться путём подкожной, внутривенной, внутритекальной или внутримышечной инъекции.

[0095] Препараты для инъекций могут быть приготовлены в виде стерильных водных или неводных растворов, суспензий и эмульсий. Примеры неводных растворителей включают, но без ограничения, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Примеры водных носителей включают воду, спирто-водные растворы, эмульсии или суспензии, в том числе физиологический раствор и буферный раствор. Распространённые парентеральные носители включают раствор хлорида натрия, раствор Рингера, декстрозу и хлорид натрия, раствор Рингер-лактата или нелетучие масла; в то время как носители для внутривенного введения часто включают жидкости и наполнители питательных веществ, наполнители электролитов (такие как наполнители на основе раствора Рингера) и т. п.

[0096] Поскольку антитело с шарнирной областью по изобретению расщепляется и активируется на участке поражения и остаётся нерасщеплённым и неактивным в других областях организма, способ лечения по изобретению имеет преимущество в том, что он уменьшает или даже устраняет риск появления системного побочного эффекта из-за нецелевого действия. Кроме того, способ лечения по изобретению повышает эффективность известных терапевтических антител.

[0097] Следующие ниже примеры приведены для разъяснения некоторых аспектов настоящего изобретения и для того, чтобы помочь специалистам в данной области в осуществлении данного изобретения. Эти примеры никоим образом не следует рассматривать как ограничивающие объём данного изобретения. Считается, что специалист в данной области на основе данного описания без дальнейших исследований сможет применять настоящее изобретение полностью. Все публикации, указанные в данной заявке, включены полностью в данную заявку путём отсылки.

[0098] Пример 1

[0099] Материалы и способы

[00100] 1.1 Клеточные линии и клеточные культуры

[00101] Линия клеток первичной почки человека, экспрессирующих антиген SV40 T (293T), клеточная линия рака молочной железы человека (SKBr3), клеточная линия колоректальной карциномы человека (SW480), Huh 7 были приобретены в American Type Culture Collection. Клетки культивировали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM; Sigma-Aldrich) дополненной 10 % телячьей сыворотки (CCS; Sigma-Aldrich), 1 % (10,000 мкг/мл) пенициллина и 1 % (10,000 мкг/мл) стрептомицина (Invitrogen), при 37 ° C в увлажнённой атмосфере, содержащей 5 % CO₂. Амфитрофические ретровирусные упаковывающие клетки Phoenix (Source) культивировали в среде DMEM/Nutrient F-12 Ham (DMEM/F12), дополненной 10 % фетальной бычьей сыворотки (FBS; Sigma-Aldrich), 1% (10,000 мкг/мл) пенициллина и 1 % (10,000 мкг/мл) стрептомицина при 37 ° C в увлажнённой атмосфере, содержащей 5 % CO₂. Для переноса клетки 293T и клетки Phoenix обрабатывали раствором 1X Versene (EDTA) в течение 3-5 мин, в то время как клетки SKBr3, SW480 и Huh7 обрабатывали трипсином в течение 3-5 мин. Затем клетки субкультивировали при различных концентрациях, как это требовалось для целей эксперимента.

[00102] 1.2 Биохимические реагенты

[00103] Реагент для трансфекции TransIT®-LT1 был приобретён в Mirus Bio LLC. Среду Opti-MEM и EDTA приобретали в Invitrogen. Альбумин бычьей сыворотки (BSA) и MMP2 типа IV (желатиназа А) приобретали в Sigma-Aldrich. Конъюгат HRP- Fcγ козы

против IgG человека и конъюгат FITC с антителом козы против IgGAM человека приобретали в компании Jackson.

[00104] 1.3 Плазмидные конструкции

[00105] Для создания конструкции нуклеиновых кислот, кодирующих антитело к TNF- α , инфликсимаб, была использована конструкция нуклеиновой кислоты, кодирующей пептид фурин-2A для соединения последовательности, кодирующей лёгкую цепь, и последовательности, кодирующей тяжёлую цепь, в одной плазмиде. Затем проводили полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для введения NheI, HindIII и SfiI в N-конец лёгкой цепи, XhoI – в C-конец лёгкой цепи, BglII - в N-конец тяжёлой цепи и ClaI и AscI - в C-конец тяжёлой цепи. Затем последовательности, кодирующие IgG1 с шарнирной областью и субстрат MMP2, вводили против хода транскрипции в последовательности, кодирующие лёгкую и тяжёлую цепи для получения конструкции нуклеиновой кислоты (SEQ ID No. 43), кодирующей шарнирную область IgG1/MMP2/инфликсимаб. Тот же протокол использовали для создания конструкций нуклеиновых кислот, кодирующих другие антитела или антитела с шарнирной областью/MMP2, таких как конструкции шарнирная область IgG1/MMP2/ипилимумаб (SEQ ID No. 17), шарнирная область IgG2/MMP2/ипилимумаб (SEQ ID No. 18), шарнирная область IgG3/MMP2/ипилимумаб (SEQ ID No. 19), шарнирная область IgG4/MMP2/ипилимумаб (SEQ ID No. 20), шарнирная область IgA1/MMP2/ипилимумаб (SEQ ID No. 21), шарнирная область IgA2/MMP2/ипилимумаб (SEQ ID No. 22), шарнирная область IgG1/MMP2/тремелимумаб (SEQ ID No. 23), шарнирная область IgG2/MMP2/тремелимумаб (SEQ ID No. 24), шарнирная область IgG3/MMP2/тремелимумаб (SEQ ID No. 25), шарнирная область IgG4/MMP2/тремелимумаб (SEQ ID No. 26), шарнирная область IgA1/MMP2/тремелимумаб (SEQ ID No. 27), шарнирная область IgA2/MMP2/тремелимумаб (SEQ ID No. 28), шарнирная область IgG1/MMP2/адалимумаб (SEQ ID No. 29), шарнирная область IgG2/MMP2/адалимумаб (SEQ ID No. 30), шарнирная область IgG3/MMP2/адалимумаб (SEQ ID No. 31), шарнирная область IgG4/MMP2/адалимумаб (SEQ ID No. 32), шарнирная область IgA1/MMP2/адалимумаб (SEQ ID No. 33), шарнирная область IgA2/MMP2/адалимумаб (SEQ ID No. 34), шарнирная область IgG1/MMP2/панитумумаб (SEQ ID No. 35), шарнирная область IgG1/MMP2/деносумаб (SEQ ID No. 36), шарнирная область IgG2/MMP2/деносумаб (SEQ ID No. 37), шарнирная область IgG3/MMP2/деносумаб (SEQ ID No. 38), шарнирная область IgG4/MMP2/деносумаб (SEQ ID No. 39), шарнирная область IgA1/MMP2/деносумаб (SEQ ID No. 40), шарнирная область IgA2/MMP2/деносумаб (SEQ ID No. 41), шарнирная область IgG1/MMP2/эфализумаб (SEQ ID No. 42), шарнирная область IgG2/MMP2/инфликсимаб

(SEQ ID No. 44), шарнирная область IgG3/MMP2/инфликсимаб (SEQ ID No. 45), шарнирная область IgG4/MMP2/инфликсимаб (SEQ ID No. 46), шарнирная область IgA1/MMP2/инфликсимаб (SEQ ID No. 47), шарнирная область IgA2/MMP2/инфликсимаб (SEQ ID No. 48), шарнирная область IgG1/MMP2/устекинумаб (SEQ ID No. 49) и шарнирная область IgG1/MMP2/трастузумаб (SEQ ID No. 50).

[00106] Конструкции, кодирующие инфликсимаб и шарнирную область/MMP2/инфликсимаб были введены в плазмиды pLKO AS3w.puro, содержащие расширенный сигнал упаковки вируса (Ψ^+), пурамицин-резистентный ген (PuroR) и ампициллин-резистентный ген (Ampr) для получения экспрессионных векторов (плазида инфликсимаб-pLKO и плазида шарнирная область/MMP2/инфликсимаб-pLKO). Плазмиды для экспрессии других конструкторов нуклеиновых кислот были получены по тому же протоколу.

[00107] 1.4 Трансфекция лентивируса

[00108] Клетки Phoenix были обработаны Versene, и диссоциированные клетки (1.5×10^6 кл/лунку) засевали в 6-луночный планшет CellBind. После инкубации в инкубаторе при 37 ° C в течение 24 ч, исходная жидкость клеточной культуры была удалена и восполнена половинным объёмом среды DMEM, дополненной 10 % FBS.

[00109] 1.25 мкг плазмиды антитело с шарнирной областью/MMP2/инфликсимаб-pLKO (в 125 мкл среды Opti-MEM плюс 1.125 мкг плазмиды pCMV- Δ R8.91 и 0.125 мкг плазмиды pMD.G) медленно добавляли в реакционный раствор, содержащий 7.5 мкл реагента TransIT® в 125 мкл среды Opti-MEM. Смесь оставляли стоять в течение 30 мин и затем медленно добавляли в 6-луночный планшет и встряхивали в инкубаторе при 37 ° C в течение 16 ч перед добавлением половины объёма свежей среды (DMEM/F12 + 10 % FBS + 1 % BSA +1x p/s). В следующие 3 дня каждые 24 ч собирали 2 мл супернатанта и добавляли 2 мл свежей среды. Собранный супернатант центрифугировали со скоростью 1250 об/мин в течение 5 мин и хранили при 4 ° C в холодильнике.

[00110] Для конденсации вируса охлаждённый супернатант нагревали при комнатной температуре и отфильтровывали на центрифужном фильтре для белков и затем центрифугировали со скоростью 3500 об/мин при 4 ° C до уменьшения объёма до 1.5 мл. Получали аликвоты конденсата и хранили их при - 80 ° C до использования.

[00111] Для трансфекции клеток 293Т клетки 293Т засевали в 6-луночный планшет при плотности 4×10^4 кл/лунку. На следующий день клетки трансфецировали до 10-20 % конfluence. Первоначальная среда была вначале удалена и среда для инфекционного процесса (1 мл среды для роста (DMEM + 10 % CCS + 1 % P/S) +150 мкл вирусной жидкости + 8 мкг/мл полибрена) добавлялась в лунки. После встряхивания в

течение 24 ч среду удаляли и добавляли новую среду для роста, и трансфецированные клетки 293Т обрабатывали пуромицином (3-5 мкг/мл). Среду для роста обновляли каждые 2 дня со скринингом с пуромицином в течение 2 нед. Затем клетки собирали и проводили вестерн-блоттинг для определения стабильной экспрессии клетками конструкции шарнирная область/MMP2/инфликсимаб. Клетки 293Т, стабильно экспрессирующие инфликсимаб, получали по тому же протоколу.

[00112] 1.5 Очистка антител

[00113] Трансфецированные клетки 293Т засеивали в планшет (15 см) и культивировали в среде DMEM, дополненной 10 % CCS и 1 % пенициллина-стрептомицина, до достижения примерно 80-90 % конfluence. Исходную среду удаляли и промывали планшет 10 мл PBS для удаления сыворотки. Затем клетки культивировали в 15 мл среды, не содержащей сыворотки, в течение 2 дн., супернатант собирали и центрифугировали при скорости 3500 об/мин при 4 ° С в течение 10 мин. Супернатант затем собирали и хранили до использования при температуре -80 ° С.

[00114] Для осуществления очистки 135 мл замороженного супернатанта нагревали, используя водяную баню с температурой 37 ° С. Затем супернатант конденсировали, применяя центрифужный фильтр для белков. Антитела очищали с применением системы очистки белок А-сефароза и связанные антитела элюировали при помощи 0.1 М элюирующего буферного раствора, содержащего глицин (pH 3.0). Величину pH элюата регулировали при помощи 1М Трис-основания (pH 8.0) и 6N HCL до величины 7.4. Затем собирали образцы с помощью диализной мембраны (трубчатая мембрана из регенерированной целлюлозы T4, MWCO :12000-14000, CelluSep) и дважды проводили диализ, используя 1X PBS (pH 7.4) в течение 1-2 ч. Получение продукта подтверждали методом разделения электрофорезом на полиакриламидном геле с 10% SDS с последующим окрашиванием красителем Comassie Brilliant Blue в течение 10 мин.

[00115] 1.6 Расщепление субстрата MMP2

[00116] Конструкцию антитело с шарнирной областью/MMP2/инфликсимаб (5 мкг в 36 мкл PBS) подвергали взаимодействию с MMP2 (0.8 мкг в 4 мкл среды DMEM, конечная концентрация равна 20 мкг/мл) на льду в течение 0, 1, 5, 10, 30 или 60 мин. Антитело к TNF-α (инфликсимаб) использовали в качестве контроля. Затем реакционную смесь добавляли в восстанавливаемый краситель и кипятили при температуре 100 ° С в течение 10 мин для прекращения активности MMP2. Расщепление субстрата MMP2 подтверждали электрофорезом на полиакриламидном геле с 10% SDS и методом вестерн-блоттинга.

[00117] Для проведения вестерн-блоттинга восстановленный краситель добавляли к собранным клеткам и супернатанту в отношении а 6:1 (об/об) и кипятили при температуре 100 ° С в течение 10 мин. Затем белки разделяли методом электрофореза на полиакриламидном геле с 10% SDS и помещали на бумагу из нитроцеллюлозы, которую обрабатывали снятым латексом (5 %) при 4 ° С в течение ночи. Антитело HRP-Fcγ козы против IgG человека (конъюгат антитела козы против Fcγ IgG человека, меченого пероксидазой хрена) (0.4 мкг/мл в 5 % снятого латекса) было использовано для идентификации антитела.

[00118] 1.7 Твёрдофазный иммуноферментный анализ (ИФА)

[00119] Активность конструкции антитело с шарнирной областью/MMP2/антитело определяли методом ELISA с выявлением антигенов или методом клеточного ИФА (ELISA).

[00120] (А) Нанесение покрытия на планшеты

[00121] Для определения активности конструкции антитело с шарнирной областью/MMP2/инфликсимаб или антитело с шарнирной областью/MMP2/адалимумаб TNF-α (0.3 мкг/мл) растворяли в покрывающем буфере (буфере для сенсibilизации покрытий) (100 mM Na₂CO₃, pH 8.0) и наносили эту смесь для покрытия на планшеты при проведении ELISA (Nunc-Maxisorp) путём инкубации при 37 ° С в течение 2 ч. Что касается конструкции антитело с шарнирной областью/MMP2/деносумаб, применяли 96-луночный планшет, покрытый 50 мкл/лунку RANKL (0.3 мкг/мл) в среде покрывающего буфера (100 mM Na₂CO₃, pH 8.0) в течение 2 ч при 37 ° С. Для определения активности конструкции антитело с шарнирной областью/MMP2/ипилилумаб или антитело с шарнирной областью/MMP2/тремелиумаб использовали 96-луночный планшет, покрытый 50 мкл/лунку CTLA4 (0.3 мкг/мл) в среде покрывающего буфера (100 mM Na₂CO₃, pH 8.0) в течение 2 ч при 37 ° С.

[00122] Для иммобилизации в каждую лунку 96-луночного планшета добавляли 200 мкл 5 % снятого латекса хранили его в холодильнике при 4 ° С в течение ночи.

[00123] Активность конструкции антитело с шарнирной областью/MMP2/антитело к EGFR и антитело с шарнирной областью/MMP2/антитело к HER2 была определена методом ELISA. Вкратце можно сказать, что EGFR-положительные клетки SW480 или HER2-положительные клетки SKBr3 высевали в 96-луночный планшет с плотностью 10⁵ кл/лунку с использованием 200 мкл среды для роста (DMEM + 10 % CCS + 1 % P/S) и проводили инкубацию при 37 ° С в течение ночи.

[00124] (В) Обработка MMP2

[00125] 20 мкл ледяного фермента MMP2 (200 мкг/мл в среде DMEM, не содержащей сыворотки) разводили в 10 раз и осуществляли взаимодействие с 180 мкл супернатанта трансфецированных клеток 293Т на льду в течение 0, 1, 10, 30, 60 или 90 мин до обрыва реакции путём добавления 20 мкл CCS.

[00126] (С) Активность антител

[00127] На следующий день после удаления исходной культуральной жидкости из сенсibilизированного 96-луночного планшета планшет промывали один раз 0.05 % PBST (200 мкл/лунку) и PBS (200 мкл/лунку) один раз (или промывали средой DMEM (200 мкл/лунку) один раз в случае проведения метода клеточного ИФА (ELISA), и жидкость в лунках удаляли. Затем обработанная MMP2 конструкцию антитело с шарнирной областью/MMP2/антитело (50 мкл/лунку) добавляли в двух повторностях (или в трёх повторностях в случае метода клеточного ИФА (ELISA) и проводили реакцию в течение 2 ч при комнатной температуре. После окончания реакции образцы отбирали пипеткой из лунки и затем промывали планшет 0.05 % PBST (200 мкл/лунку) три раза и PBS (200 мкл/лунку) один раз (или промывали средой DMEM (200 мкл/лунку) три раза в случае метода клеточного ИФА (ELISA) для удаления свободных антител. Затем 1 мкг/мл антитела HRP-Fcγ козы против IgG человека в 2 % снятого латекса в PBS (или в DMEM + 2 % CCS в случае метода клеточного ИФА (ELISA) распределяли в 96-луночном планшете с плотностью 50 мкл/лунку и проводили реакцию в течение 1 ч при комнатной температуре. После отбора пипеткой антитела HRP-Fcγ козы против IgG человека из лунки планшет промывали 0.05 % PBST (или промывали в случае метода клеточного ИФА (ELISA) средой DMEM (200 мкл/лунку) трижды и PBS (200 мкл/лунку) один раз.

[00128] Активность обработанной MMP2 конструкции антитело с шарнирной областью/MMP2/антитело была определена путём окисления 2,2'-азино-бис(3-этилбензтиазолин-6-сульфоновой кислоты) (ABTS) в качестве субстрата. Реакционную смесь, содержащую ABTS и 30 % H₂O₂ (ABTS: H₂O₂=3000 : 1), добавляли в планшет по 150 мкл/лунку. Окисление ABTS сопровождалось увеличением абсорбции при длине волны 405 нм. Активность фермента оценивали по интенсивности абсорбции. Активность других антител была определена по тому же самому протоколу.

[00129] *1.8 Нейтрализация сигнала TNF-α при помощи конструкции антитело с шарнирной областью/MMP2/инфликсимаб*

[00130] Клетки Huh 7 обрабатывали трипсином (0.05 %) и диссоциированные клетки (7x10⁴ кл/лунку) высевали в 24-луночный планшет CellBind. После инкубации в инкубаторе при 37 ° С в течение 24 ч исходную культуральную жидкость удаляли и добавляли среду DMEM, дополненную 10 % культуральной жидкости FBS.

[00131] 0.5 мкг репортёрной плазмиды *NF-kB-Luc* добавляли в реакционный раствор, содержащий 1.5 мкл реагента трансфекции TransIT®-LT1 в 30 мкл среды DMEM, не содержащей сыворотки. Смесь медленно добавляли в 24-луночный планшет и встряхивали в инкубаторе при 37 °C в течение 24 ч.

[00132] Через 24 ч после трансфекции клетки обрабатывали одним из следующих реагентов : (1) средой (отрицательный контроль); (2) 20 нг TNF- α (положительный контроль); (3) 20 нг TNF- α и 100 мг/мл инфликсимаба; (4) 20 нг TNF- α , 100 мг/мл инфликсимаба и 20 мг/мл MMP2; (5) 20 нг TNF- α и 100 мг/мл конструкции шарнирная область IgG1/MMP2/инфликсимаб; и (6) 20 нг TNF- α , 100 мг/мл конструкции IgG1 с шарнирной областью/MMP2/инфликсимаб и 20 мг/мл MMP2. Через 24 ч после обработки Steady-Glo и PBS добавляли в 96-луночный планшет и использовали планшет-ридер для определения активности люциферазы.

[00133] 1.9 Эксперименты с животными

[00134] Все животные, использованные в рабочих примерах, содержались в виварии при температуре 24-25 ° C с циклом чередования света и темноты 12:12. Стандартный лабораторный корм и водопроводная вода были доступны *ad libitum*. Методика экспериментов была одобрена в Kaohsiung Medical University Review Board (Kaohsiung City, Taiwan, R.O.C.), все эксперименты проводили в соответствии с национальными правовыми актами по содержанию животных.

[00135] Пример 2

[00136] **Очистка конструкции антитело с шарнирной областью/MMP2/инфликсимаб**

[00137] Трёхмерная структура конструкции антитело с шарнирной областью/MMP2/инфликсимаб была создана при помощи компьютерного моделирования. На Фигуре 4 видно, что шарнирный домен IgG1 состоит из двух пептидов, связанных дисульфидными связями, и область, определяющая комплементарность (CDR) лёгкой цепи и тяжёлой цепи инфликсимаба, заблокирована ингибиторным доменом, произведённым из шарнирного домена IgG1.

[00138] Очистку проводили, как описано в Примере 1.5 выше, и строение полученных продуктов подтверждали методом SDS PAGE (Фигура 5). Было установлено, что очищенный продукт представляет собой тяжёлую цепь конструкции антитело с шарнирной областью IgG1/MMP2/инфликсимаб с м. м. 55 кДа (слева), размер которой похож на размер инфликсимаба (в середине). Степень чистоты продуктов по данным Lane 4 была равна примерно 85%.

[00139] Пример 3

[00140] Удаление ингибиторного домена из конструкции антитело с шарнирной областью/MMP2/инфликсимаб путём обработки MMP2

[00141] Конструкцию антитело с шарнирной областью IgG1/MMP2/инфликсимаб или инфликсимаб (антитело к TNF- α) обрабатывали MMP2 (20 мкг/мл), как описано в Примере 1.6. Результаты вестерн-блоттинга показали (см. Фигуру 6), что молекулярная масса инфликсимаба (примерно 53.5 кДа) была постоянной до и после обработки при помощи MMP2. С другой стороны, перед обработкой при помощи MMP2 молекулярная масса конструкции антитело с шарнирной областью IgG1/MMP2/инфликсимаб была равна примерно 55 кДа, в то время как после обработки при помощи MMP2 интенсивность полосы продукта с м. м. 55 кДа постепенно уменьшалась, в то время как интенсивность полосы продукта с м. м. примерно 53.5 кДа возрастала со временем. Этот результат показывает, что ингибиторный домен данного антитела с шарнирной областью может быть удалён из функционального антитела путём обработки MMP2.

[00142] Пример 4

[00143] Ингибирование и восстановление антиген-связывающей активности конструкции антитело с шарнирной областью/MMP2/антитело к TNF- α

[00144] Антиген-связывающая активность очищенной конструкции шарнирная область IgG1/MMP2/инфликсимаб до и после обработки MMP2 (Пример 1.6) была определена методом ELISA, результаты показаны на Фигуре 7. По данным этого метода анализа связывающая способность антитела к TNF- α была принята за 100 %, и, соответственно определяли этот параметр в процентах для указанной конструкции.

[00145] Результаты ELISA показывают, что связывающая способность конструкции антитело с шарнирной областью/MMP2/инфликсимаб к TNF- α составляла примерно 0.5 % перед обработкой при помощи MMP2, подтверждая, что присоединение ингибиторного домена практически ингибирует связывающую способность функционального домена антитела к TNF- α на 99.5 %. Полученные данные показывают также, что обработка MMP2 в течение 1 ч достаточна для активации конструкции антитело с шарнирной областью/MMP2/инфликсимаб, связывающая способность которой восстановилась до примерно 110 %. Через 2 ч после обработки MMP2 связывающая способность активированной конструкции антитело с шарнирной областью/MMP2/инфликсимаб поднялась до примерно 120 % по сравнению с инфликсимабом.

[00146] Пример 5

[00147] Нейтрализация сигнала TNF- α конструкцией антитело с шарнирной областью/MMP2/инфликсимаб

[00148] Пример 1.8 проводили для определения, способна ли конструкция шарнирная область IgG1/MMP2/инфликсимаб всё ещё нейтрализовать сигнал TNF- α после обработки MMP2. Результаты, приведённые на Фигуре 8, показали, что обычный инфликсимаб, обработанный (группа 4) или не обработанный (группа 3) MMP2, может эффективно блокировать сигнал TNF- α , по сравнению с положительным контролем (группа 2). В противоположность этому конструкция шарнирная область IgG1/MMP2/инфликсимаб без обработки MMP2 (группа 5) практически не способна нейтрализовать сигнал TNF- α , в то время как обработанная MMP2 конструкция шарнирная область IgG1/MMP2/инфликсимаб (группа 6) эффективно уменьшает сигнал TNF- α . Эти результаты демонстрируют, что ингибиторный домен согласно данному изобретению эффективно блокирует связывающую способность домена функционального антитела с лигандом функционального антитела. Более того, этот эксперимент также выявил, что функциональность функционального антитела с шарнирной областью по изобретению может быть восстановлена путём обработки MMP2.

[00149] Пример 6

[00150] Ингибирование и восстановление антиген-связывающей активности различных конструкций антител с шарнирной областью/MMP2/антитела

[00151] Антиген-связывающая способность различных конструкций антител с шарнирной областью/MMP2/антител к HER2 до и после обработки MMP2 показана на Фигуре 9, Фигуре 10 и в Таблице 1.

Таблица 1

Антитело (INN)	Шарнирная область	Ингибирование (%)
Анти-TNF- α (инфликсимаб)	IgG1	99.5
	IgG2	94
	IgG3	99
	IgG4	68.5
	IgA1	97.5
	IgA2	76.5
Анти-EGFR (панитумумаб)	IgG1	89

Анти-HER2 (трастузумаб)	IgG1	73
Анти-TNF-α (адалимумаб)	IgG1	90
	IgG2	90
	IgG3	90
	IgG4	90
	IgA1	90
	IgA2	90
Анти-RANK-L (деносумаб)	IgG1	98
	IgG2	98
	IgG3	98
	IgG4	98
	IgA1	98
	IgA2	98
Анти-CTLA-4 (ипилимумаб)	IgG1	95
Анти-CTLA-4 (тремелимумаб)	IgG1	87
Анти-IL 1β (канакинумаб)	IgG1	97

INN, международное непатентованное наименование.

[00152] При рассмотрении Фигуры 9 и Таблицы видно, что перед обработкой MMP2 антиген-связывающая активность инактивированной конструкции шарнирная область IgG1/MMP2/трастузумаб оставляет примерно 27 %, свидетельствуя о том, что примерно 73 % связывающей способности домена функционального антитела к HER2 ингибируются присоединённым ингибиторным доменом. Примерно через 1.5 ч после обработки MMP2 конструкция шарнирная область IgG1/MMP2/трастузумаб активируется и связывающая способность восстанавливается до примерно 97 %.

[00153] Антиген-связывающая активность инактивированной конструкции шарнирная область IgG1/MMP2/панитумумаб пред обработкой MMP2 составляет примерно 11 %, свидетельствуя о том, что примерно 89 % связывающей способности домена функционального антитела к EGFR ингибируются присоединённым

ингибиторным доменом. Существенная активация конструкции шарнирная область IgG1/MMP2/панитумумаб достигается через примерно 2 ч после обработки MMP2, это доказываемся величиной антиген-связывающей способности, составляющей примерно 90 %.

[00154] В сумме, различные конструкции шарнирная область IgG1/MMP2/антитела характеризуются примерно 73 % - 99.5 % ингибированием связывания антител с шарнирной областью с их соответствующими лигандами, а the сродство к связыванию может быть восстановлено до примерно 100 % после обработки MMP2.

[00155] Для понимания влияния ингибиторного домена на ингибирующий эффект домена с шарнирной областью домены с шарнирной областью из различных иммуноглобулинов (например, IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4, IgA1 и IgA2) были прикреплены к функциональным антителам, как описано выше. Все из этих шарнирных доменов способны существенно ингибировать связывание антитела с шарнирной областью с его выбранным лигандом, когда антитело с шарнирной областью является неактивированным. В частности, антиген-связывающая способность шарнирная область IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2/MMP2/антитело к TNF- α перед обработкой MMP2 составляет 0.5 %, 6 %, 1 %, 31.5 %, 2.5 % и 23.5 %, соответственно (Фигура 10). После активации при помощи MMP2 антиген-связывающая способность этих активированных антител восстанавливается до 100 % (Фигура 10).

[00156] Эти результаты показывают, что ингибиторный домен по изобретению может блокировать от примерно 73 до 99.5 % сродства к связыванию домена функционального антитела, и связывающая способность антитела с шарнирной областью может быть восстановлена до примерно 90 – 100 % путём обработки MMP2, что позволяет предположить, что схема дизайна антитела с шарнирной областью по изобретению может быть применена к любым клинически доступным антителам.

[00157] **Пример 7**

[00158] **Локализация и активация конструкции антитело с шарнирной областью-антитело к α EGFR в животной модели**

[00159] Панитумумаб (антитело к α EGFR) был использован при лечении EGFR-экспрессирующего колоректального рака. В этом Примере была приготовлена конструкция антитело с шарнирной областью/MMP2/панитумумаб (далее, антитело с шарнирной областью к α EGFR), затем исследовали *in vivo* локализацию и активацию, используя мышей с раком ободочной кишки.

[00160] Антитело к α EGFR (панитумумаб) и антитело с шарнирной областью к α EGFR были получены в соответствии с протоколами, описанными в Примере 1 выше. Затем антитело к α EGFR и антитело с шарнирной областью к α EGFR сопрягали с коммерчески доступным цианиновым красителем, IR820 (приобретён в Sigma 543365).

[00161] Бестимусным мышам со средним весом 20 г трансплантировали клетки рака ободочной кишки человека HCT116 ($EGFR^+/MMP^+$). Мышам с опухолевыми клетками HCT116 ($EGFR^+/MMP^+$) рака ободочной кишки внутривенно вводили 5 мг/кг антитела IR820 к α EGFR или антитела с шарнирной областью к α EGFR с PBS или ингибитором MMP (5 мг/кг 1.10-фенантролина моногидрата, приобретённого в Sigma). Получали оптическое изображение через 48 ч после инъекции путём визуализации мышей при помощи системы получения изображений IVIS Spectrum/CT (Caliper Life Sciences, PE) при длинах волн возбуждения и эмиссии 710 и 820 нм, соответственно. В процессе получения изображения мышей выдерживали под анестезией газом (5 % изофурана) при 37 ° C. Полученные изображения приведены на Фигуре 11.

[00162] Оптическое изображение обеспечивает количественную меру трёхмерного распределения флуоресцентного сигнала у живого субъекта. Теоретически антитело с шарнирной областью к α EGFR, как только оно достигает места расположения опухоли, активируется под действием протеазы MMP2 и затем активированное функциональное антитело может связываться с EGFR-положительными клетками опухоли.

[00163] Как видно на Фигуре 11, активированное антитело с шарнирной областью к α EGFR (третье изображение слева), подобно антителу к α EGFR (первое изображение слева), селективно локализовано на участке опухоли. Кроме того, судя по цвету на изображениях, уровень накопления антитела с шарнирной областью к α EGFR на участке опухоли был эквивалентен уровню накопления анти- α EGFR на участке опухоли.

[00164] Более того, при сравнении двух наборов изображений, соответственно обработанных анти- α EGFR и антителом с шарнирной областью к α EGFR на Фигуре 11, следует отметить, что в присутствии ингибитора MMP, меньшее количество антитела с шарнирной областью к α EGFR активировалось и связывалось с EGFR-положительными клетками опухоли. Эти данные показали, что активация антитела с шарнирной областью к α EGFR ингибировалась ингибитором MMP. Этот результат подтвердил, что активация антитела с шарнирной областью/MMP2 согласно вариантам данного изобретения осуществляется путём действия расщепляющего фермента (такого как MMP2).

[00165] **Пример 8**

[00166] Антивоспалительное действие антитела с шарнирной областью к TNF α в животной модели

[00167] Антитело к TNF α , такое как адалимумаб, было использовано для лечения некоторых состояний, когда желательно подавление иммунного ответа. В этом Примере была изучена эффективность конструкции шарнирная область IgG1/MMP2/адалимумаб (далее, “шарнирное антитело к TNF α ”) для лечения артрита, индуцированного коллагеном, (CIA). CIA представляет хроническую аутоиммунную модель человеческого ревматоидного артрита и широко применяется для препарирования молекулярных и клеточных медиаторов ревматоидного артрита.

[00168] Антитело к TNF α (адалимумаб) и шарнирное антитело к TNF α были получены в соответствии с протоколами, описанными в Примере 1 выше.

[00169] Животная модель артрита, индуцированного коллагеном, была создана следующим образом. Самцов мышей линии DBA/1 (возраст 8 - 10 нед.) иммунизировали при помощи внутрикожной инъекции в основание хвоста 100 мкг бычьего коллагена типа II (Chondrex, Inc., Redmond, WA, USA), который был эмульгирован с равными объёмами полного адьюванта Фрейнда (Chondrex, Inc., Redmond, WA, USA). Процедуру повторяли через три недели после первой иммунизации. Мышей осматривали каждые 2 - 3 дня и каждую мышь с признаками эритемы и/или распухания одной или более конечностей включали в исследуемую группу. При проявлении артрита мышам делали и. п. инъекцию PBS, анти-TNF α или антитела с шарнирной областью к TNF α (100 мкг/мышь). Воспаление 4 лап классифицировали по шкале от 0 до 4 следующим образом: 0 = распухания нет и есть очаговая краснота; 1 = распухание суставов пальцев; 2 = небольшое распухание локтевых суставов или кистевых суставов; 3 = сильное воспаление всей лапы; и 4 = деформация или анкилоз. Оценивали каждую лапу и суммировали 4 балла, максимально возможное количество баллов у одной мыши составило 16. Результаты представлены на Фигуре 12.

[00170] Данные, показанные на Фигуре 12, показали, что баллы, оценивающие воспаление у мышей, которым вводили антитело к TNF α (адалимумаб) и антитело с шарнирной областью к TNF α , были значительно ниже, чем у мышей, которым вводили PBS. Более того, баллы, оценивающие воспаление у мышей, которым вводили шарнирное тело к TNF α по изобретению были ниже, чем баллы у мышей, обработанных коммерчески доступным антителом к TNF α . Следовательно, эти данные доказали, что шарнирное тело к TNF α по изобретению можно применять для лечения ревматоидного артрита.

[00171] Следует заметить, что, хотя антитела с шарнирной областью согласно описанным выше вариантам и примерам произведены из моноклональных антител,

настоящее изобретение этим не ограничивается. Скорее, схема дизайна согласно данному изобретению применима для других терапевтических агентов на основе антител. Например, ингибиторный домен, предложенный в данной заявке, может быть присоединён к N-концу биспецифического антитела (например, катумаксумаба) способом, похожим на описанные выше. Другие терапевтики на основе антител, подходящие для применения по данному изобретению, включают, но без ограничения, биспецифическое антитело, триспецифические антитела Fab₃, двухвалентные минитела, триатело, тетратело, scFv фрагменты, Fab фрагменты и бис-scFv фрагменты.

[00172] Следует иметь в виду, что приведённое выше описание вариантов дано только как пример, и что специалисты в данной области могут сделать различные модификации. Приведённые выше описание, примеры и данные обеспечивают полное описание структуры и применения вариантов настоящего изобретения. Хотя различные варианты изобретения были описаны с некоторой степенью конкретности или со ссылкой на один или несколько отдельных вариантов, средний специалист в данной области может сделать многочисленные изменения описанных вариантов, не выходя за рамки или объём настоящего изобретения.

SEQUENCE LISTING

<110> DCB-USA LLC
Kaohsiung Medical University

<120> ANTIBODY LOCKER FOR THE INACTIVATION OF PROTEIN DRUG

<130> P2757-1-PCT

<150> PCT/US61/827,763

<151> 2013-05-28

<160> 78

<170> BiSSAP 1.3

<210> 1

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> infliximab light chain

<400> 1

```

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

```

<210> 2

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Panitumumab light chain

<400> 2

```

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

```


210

215

<210> 4

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> adalimumab light chain

<400> 4

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

<210> 5

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DENOSUMAB LIGHT CHAIN

<400> 5

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

<210> 9
<211> 216
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ustekinumab light chain

<400> 9
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Leu Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys Leu Glu
210 215

<210> 10
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IgG1 hinge

<400> 10
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 11
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IgG2 hinge

<400> 11
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 12
<211> 62

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IgG3 hinge

<400> 12
Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
1 5 10 15
Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
20 25 30
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
35 40 45
Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
50 55 60

<210> 13
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IgG4 hinge

<400> 13
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro
1 5 10

<210> 14
<211> 23
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IgA1 hinge

<400> 14
Pro Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr
1 5 10 15
Pro Ser Pro Ser Cys Cys His
20

<210> 15
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IgA2 hinge

<400> 15
Pro Val Pro Pro Pro Pro Cys Cys His
1 5 10

<210> 16
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> MMP2 substrate

<400> 16
Gly Pro Leu Gly Val Arg

<210> 17

<211> 2445

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG1 Hinge Ipilimumab

<400> 17

gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
ctggggttcca gggtccactg gtgacgagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc	120
accgtgcccga gttaacggcg gcggcggcag cggccccctg ggtgtgagag cggcccagcc	180
ggccgaaatt gtgttgacgc agtctccagg caccctgtct ttgtctccag gggaaagagc	240
caccctctcc tgcagggcca gtcagagtgt tggcagcagc tacttagcct ggtaccagca	300
gaaacctggc caggctccca ggctcctcat ctatggtgca ttcagcaggg cactggcat	360
cccagacagg ttcagtggca gtgggtcttg gacagacttc actctacca tcagcagact	420
ggagcctgaa gatatttcag tgtattactg tcagcagtat ggtagctcac cgtggacgtt	480
cggccaaggg accaaggtgg aaatcaaacg gactgtggct gcaccatctg tcttcatctt	540
cccgccatct gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa	600
cttctatccc agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa	660
ctcccaggag agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac	720
cctgacgctg agcaaagcag actacgagaa acacaaactc tacgcctgcg aagtcaccca	780
tcagggcctg agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgcc tcgagcgagc	840
aaaacgagca ccagtaaaac aaacactaaa cttcgaccta ctaaaactag caggagacgt	900
agaatcaaac ccaggaccag ccacaaccat ggagacagac acactcctgc tatgggtact	960
gctgctcttg gttccaggtt cactgggtga cgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac	1020
atgcccaccg tgcccaggcg gccgcggcgg cggcggcagc ggtccccctg gtgtgagaag	1080
atctcaggtg cagctggtgg agtctggggg aggcgtggtc cagcctggga ggtccctgag	1140
actctcctgt gcagcctctg gattcacctt cagtagctat actatgcact ggggccgcca	1200
ggctccaggc aaggggctgg agtgggtgac atttatatca tatgatggaa acaataaata	1260
ctacgcagac tccgtgaagg gccgattcac catctccaga gacaattcca agaacacgct	1320
gtatctgcaa atgaacagcc tgagagctga ggacacggct atatattact gtgcgaggac	1380
cggctggctg gggccctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcagc	1440
ctccaccaag ggaccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg	1500
cacagcggcc ctgggctgcc tgggtcaagga ctacttcccc gaaccgggtga cgggtgctgtg	1560
gaactcaggc gccctgacca gcggcggtgca caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg	1620

actctactcc	ctcagcagcg	tggtgaccgt	gccctccagc	agcttgggca	cccagaccta	1680
catctgcaac	gtgaatcaca	agcccagcaa	caccaaggtc	gacaagaaag	ttgagcccaa	1740
atcttgtgac	aaaactcaca	catgcccacc	gtgcccagca	cccgaactcc	tggggggacc	1800
gtcagtcttc	ctcttcccc	caaaacccaa	ggacaccctc	atgatctccc	ggaccctga	1860
ggtcacatgc	gtggtggtgg	acgtgagcca	cgaagaccct	gagggtcaagt	tcaactggta	1920
cgtggacggc	gtggaggtgc	ataatgccaa	gacaaagccg	cgggaggagc	agtacaacag	1980
cacgtaccgt	gtggtcagcg	tcctcaccgt	cctgcaccag	gactggctga	atggcaagga	2040
gtacaagtgc	aagggtctcca	acaaagccct	cccagccccc	atcgagaaaa	ccatctccaa	2100
agccaagggg	cagccccgag	aaccacaggt	gtacaccctg	cccccatccc	gggatgagct	2160
gaccaagaac	caggtcagcc	tgacctgcct	ggtcaaaggc	ttctatccca	gcgacatcgc	2220
cgtggagtgg	gagagcaatg	ggcagccgga	gaacaactac	aagaccacgc	ctcccgtgct	2280
ggactccgac	ggctccttct	tcctctacag	caagctcacc	gtggacaaga	gcaggtggca	2340
gcaggggaac	gtcttctcat	gctccgtgat	gcatgaggct	ctgcacaacc	actacacgca	2400
gaagagcctc	tcctgtctc	cgggtaaata	aatcgatggc	gcgcc		2445

<210> 18

<211> 2427

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG2 Hinge Ipilimumab

<400> 18

gctagcaagc	ttgttatcca	ccatggagac	agacacactc	ctgctatggg	tactgctgct	60
ctgggttcca	ggttccactg	gtgacgagcg	caaatgttgt	gtcgagtgcc	caccgtgccc	120
agttaacggc	ggcggcggca	gcggtcccct	gggtgtgaga	gcggcccagc	cggccgaaat	180
tgtgttgacg	cagtctccag	gcaccctgtc	tttgtctcca	ggggaaagag	ccaccctctc	240
ctgcagggcc	agtcagagtg	ttggcagcag	ctacttagcc	tggtaccagc	agaaacctgg	300
ccaggctccc	aggctcctca	tctatggtgc	attcagcagg	gccactggca	tcccagacag	360
gttcagtggc	agtgggtctg	ggacagactt	cactctcacc	atcagcagac	tggagcctga	420
agattttgca	gtgtattact	gtcagcagta	tggtagctca	ccgtggacgt	tcggccaagg	480
gaccaaggtg	gaaatcaaac	ggactgtggc	tgcaccatct	gtcttcatct	tcccgccatc	540
tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc	tgttgtgtgc	ctgctgaata	acttctatcc	600
cagagaggcc	aaagtacagt	ggaagggtga	taacgccctc	caatcgggta	actcccagga	660
gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag	cacctacagc	ctcagcagca	ccctgacgct	720
gagcaaagca	gactacgaga	aacacaaact	ctacgcctgc	gaagtcaccc	atcagggcct	780

gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgc ctcgagcgag caaaacgagc	840
accagtaaaa caaacactaa acttcgacct actaaaacta gcaggagacg tagaatcaaa	900
cccaggacca gccacaacca tggagacaga cacactcctg ctatgggtac tgctgctctg	960
ggttccaggt tccactgggtg acgagcgcaa atgttggtgc gagtgccac cgtgcccagg	1020
cggccgcggc ggcggcggca gcggtcccct ggggtgtgaga agatctcagg tgcagctggt	1080
ggagtctggg ggaggcggtg tccagcctgg gaggtccctg agactctcct gtgcagcctc	1140
tggattcacc ttcagtagct atactatgca ctgggtccgc caggctccag gcaaggggct	1200
ggagtgggtg acatttatat catatgatgg aaacaataaa tactacgcag actccgtgaa	1260
gggccgattc accatctcca gagacaattc caagaacacg ctgtatctgc aaatgaacag	1320
cctgagagct gaggacacgg ctatatatta ctgtgcgagg accggctggc tggggccctt	1380
tgactactgg ggccaggga ccctgggtcac cgtctcctca gcctccacca agggaccatc	1440
ggtcttccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg	1500
cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac	1560
cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag	1620
cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc tacatctgca acgtgaatca	1680
caagcccagc aacaccaagg tcgacaagaa agttgagccc aaatcttgtg aaaaaactca	1740
cacatgccc ccgtgcccag caccgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc	1800
ccaaaaccc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct gaggtcacat gcgtgggtgt	1860
ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt	1920
gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtgggtcag	1980
cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggctctc	2040
caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaagg ggcagccccg	2100
agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggctcag	2160
cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa	2220
tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt	2280
cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc	2340
atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc	2400
tccgggtaaa taaatcgatg gcgcgcc	2427

<210> 19

<211> 2727

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG3 Hinge Ipilimumab

<400> 19

gctagcaagc	ttgttatcca	ccatggagac	agacacactc	ctgctatggg	tactgctgct	60
ctgggttcca	ggttccactg	gtgacgagct	caaaacccca	cttggtgaca	caactcacac	120
atgcccacgg	tgcccagagc	ccaaatcttg	tgacacacct	cccccgtgcc	cacggtgccc	180
agagcccaaa	tcttgtgaca	cacctcccc	atgcccacgg	tgcccagagc	ccaaatcttg	240
tgacacacct	cccccgtgcc	caaggtgccc	agttaacggc	ggcggcgcca	gcggtccctt	300
gggtgtgaga	gcggcccagc	cggccgaaat	tgtgttgacg	cagtctccag	gcaccctgtc	360
tttgtctcca	ggggaaagag	ccaccctctc	ctgcagggcc	agtcagagtg	ttggcagcag	420
ctacttagcc	tggtaccagc	agaaacctgg	ccaggctccc	aggctcctca	tctatggtgc	480
attcagcagg	gccactggca	tcccagacag	gttcagtggc	agtgggtctg	ggacagactt	540
cactctcacc	atcagcagac	tggagcctga	agattttgca	gtgtattact	gtcagcagta	600
tggtagctca	ccgtggacgt	tcggccaagg	gaccaaggtg	gaaatcaaac	ggactgtggc	660
tgcaccatct	gtcttcatct	tcccgccatc	tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc	720
tgttgtgtgc	ctgctgaata	acttctatcc	cagagaggcc	aaagtacagt	ggaagggtga	780
taacgccctc	caatcgggta	actcccagga	gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag	840
cacctacagc	ctcagcagca	ccctgacgct	gagcaaagca	gactacgaga	aacacaaact	900
ctacgcctgc	gaagtcaccc	atcagggcct	gagctcgccc	gtcacaaaga	gcttcaacag	960
gggagagtgc	ctcgagcgag	caaaacgagc	accagtaaaa	caaacactaa	acttcgacct	1020
actaaaacta	gcaggagacg	tagaatcaaa	cccaggacca	gccacaacca	tggagacaga	1080
cacactcctg	ctatgggtac	tgctgctctg	ggttccaggt	tccactggtg	acgagctcaa	1140
aaccccactt	ggtgacacaa	ctcacacatg	cccacggtgc	ccagagccca	aatcttgtga	1200
cacacctccc	ccgtgcccac	ggtgcccaga	gcccaaactt	tgtgacacac	ctcccccatg	1260
cccacggtgc	ccagagccca	aatcttgtga	cacacctccc	ccgtgcccac	ggtgcccagg	1320
cggccgcggc	ggcggcgcca	gcggtccctt	gggtgtgaga	agatctcagg	tgcagctggt	1380
ggagtctggg	ggaggcggtg	tccagcctgg	gaggtccctg	agactctcct	gtgcagcctc	1440
tggattcacc	ttcagtagct	atactatgca	ctgggtccgc	caggctccag	gcaaggggct	1500
ggagtgggtg	acatttatat	catatgatgg	aaacaataaa	tactacgcag	actccgtgaa	1560
gggccgattc	accatctcca	gagacaattc	caagaacacg	ctgtatctgc	aaatgaacag	1620
cctgagagct	gaggacacgg	ctatatatta	ctgtgcgagg	accggctggc	tggggccctt	1680
tgactactgg	ggccagggaa	ccctggtcac	cgtctcctca	gcctccacca	agggaccatc	1740
ggtcttcccc	ctggcacctt	cctccaagag	cacctctggg	ggcacagcgg	ccctgggctg	1800
cctggtcaag	gactacttcc	ccgaaccggg	gacggtgtcg	tggaaactcag	gcgccctgac	1860

cagcggcgtg	cacaccttcc	cggctgtcct	acagtcctca	ggactctact	ccctcagcag	1920
cgtggtgacc	gtgccctcca	gcagcttggg	cacccagacc	tacatctgca	acgtgaatca	1980
caagcccagc	aacaccaagg	tcgacaagaa	agttgagccc	aaatcttgtg	acaaaactca	2040
cacatgcccc	ccgtgcccag	cacccgaact	cctgggggga	ccgtcagtct	tcctcttccc	2100
cccaaaaccc	aaggacaccc	tcatgatctc	ccggaccctt	gaggtcacat	gcgtggtggt	2160
ggacgtgagc	cacgaagacc	ctgaggtcaa	gttcaactgg	tacgtggacg	gcgtggaggt	2220
gcataatgcc	aagacaaagc	cgcgggagga	gcagtacaac	agcacgtacc	gtgtggtcag	2280
cgtcctcacc	gtcctgcacc	aggactggct	gaatggcaag	gagtacaagt	gcaaggctctc	2340
caacaaagcc	ctcccagccc	ccatcgagaa	aaccatctcc	aaagccaagg	ggcagccccg	2400
agaaccacag	gtgtacaccc	tgcccccatc	ccgggatgag	ctgaccaaga	accaggtcag	2460
cctgacctgc	ctggtcaaag	gcttctatcc	cagcgacatc	gccgtggagt	gggagagcaa	2520
tgggcagccg	gagaacaact	acaagaccac	gcctcccgtg	ctggactccg	acggctcctt	2580
cttcctctac	agcaagctca	ccgtggacaa	gagcaggtgg	cagcagggga	acgtcttctc	2640
atgctccgtg	atgcatgagg	ctctgcacaa	ccactacacg	cagaagagcc	tctccctgtc	2700
tccgggtaaa	taaatcgatg	gcgcgcc				2727

<210> 20

<211> 2427

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG4 Hinge Ipilimumab

<400> 20

gctagcaagc	ttgttatcca	ccatggagac	agacacactc	ctgctatggg	tactgctgct	60
ctgggttcca	ggttccactg	gtgacgagtc	caaatatggt	cccccatgcc	catcatgccc	120
agttaacggc	ggcggcgcca	gcggtcccct	gggtgtgaga	gcggcccagc	cggccgaaat	180
tgtgttgacg	cagtctccag	gcaccctgtc	tttgtctcca	ggggaaagag	ccaccctctc	240
ctgcagggcc	agtcagagtg	ttggcagcag	ctacttagcc	tggtaccagc	agaaacctgg	300
ccaggctccc	aggctcctca	tctatggtgc	attcagcagg	gccactggca	tcccagacag	360
gttcagtggc	agtgggtctg	ggacagactt	cactctcacc	atcagcagac	tggagcctga	420
agattttgca	gtgtattact	gtcagcagta	tggtagctca	ccgtggacgt	tcggccaagg	480
gaccaaggtg	gaaatcaaac	ggactgtggc	tgcaccatct	gtcttcatct	tcccgccatc	540
tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc	tgttgtgtgc	ctgctgaata	acttctatcc	600
cagagaggcc	aaagtacagt	ggaaggtgga	taacgccctc	caatcgggta	actcccagga	660
gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag	cacctacagc	ctcagcagca	ccctgacgct	720

gagcaaagca gactacgaga aacacaaact ctacgcctgc gaagtcaccc atcagggcct	780
gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgc ctcgagcgag caaaacgagc	840
accagtaaaa caaacactaa acttcgacct actaaaacta gcaggagacg tagaatcaaa	900
cccaggacca gccacaacca tggagacaga cacactcctg ctatgggtac tgctgctctg	960
ggttccaggt tccactgggtg acgagtccaa atatgggtccc ccatgcccacat catgcccagg	1020
cggccgcggc ggcggcggca gcggtcccct ggggtgtgaga agatctcagg tgcagctggt	1080
ggagtctggg ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg agactctcct gtgcagcctc	1140
tggattcacc ttcagtagct atactatgca ctgggtccgc caggctccag gcaaggggct	1200
ggagtgggtg acatttatat catatgatgg aaacaataaa tactacgcag actccgtgaa	1260
gggccgattc accatctcca gagacaattc caagaacacg ctgtatctgc aaatgaacag	1320
cctgagagct gaggacacgg ctatatatta ctgtgcgagg accggctggc tggggccctt	1380
tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca gcctccacca agggaccatc	1440
ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg	1500
cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac	1560
cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag	1620
cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc tacatctgca acgtgaatca	1680
caagcccagc aacaccaagg tcgacaagaa agttgagccc aaatcttgtg acaaaaactca	1740
cacatgcca ccgtgcccag caccgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc	1800
cccaaaacc aaggacacc tcgatgctc ccggaccct gaggtcacat gcgtgggtgt	1860
ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt	1920
gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag	1980
cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggctctc	2040
caacaaagcc ctcccagccc ccacgagaa aaccatctcc aaagccaagg ggcagccccg	2100
agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag	2160
cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa	2220
tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt	2280
cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc	2340
atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc	2400
tccgggtaaa taaatcgatg gcgcgcc	2427

<210> 21

<211> 2469

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgA1 Hinge Ipilimumab

<400> 21

gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
ctgggttcca ggttccactg gtgacccagt tccctcaact ccacctaccc catctccctc	120
aactccacct accccatctc cctcatgctg ccacgttaac ggcgggcgcg gcagcgggtcc	180
cctgggtgtg agagcggccc agccggccga aattgtgttg acgcagtctc caggcaccct	240
gtctttgtct ccaggggaaa gagccaccct ctctgcagg gccagtcaga gtgttggcag	300
cagctactta gcctggtacc agcagaaacc tggccaggct cccaggctcc tcatctatgg	360
tgcattcagc agggccactg gcatcccaga caggttcagt ggcagtgggt ctgggacaga	420
cttactctc accatcagca gactggagcc tgaagatfff gcagtgtatt actgtcagca	480
gtatggtagc tcaccgtgga cgttcggcca agggaccaag gtggaaatca aacggactgt	540
ggctgcacca tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc	600
ctctgtttgtg tgcctgctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt	660
ggataacgcc ctccaatcgg gtaactcca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga	720
cagcacctac agcctcagca gcaccctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa	780
actctacgcc tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacia agagcttcaa	840
caggggagag tgcctcgagc gagcaaaacg agcaccagta aaacaaacac taaacttcga	900
cctactaaaa ctagcaggag acgtagaatc aaaccagga ccagccacia ccatggagac	960
agacacactc ctgctatggg tactgctgct ctgggttcca ggttccactg gtgacgagcc	1020
caaatcttgt gacaaaactc acacatgcc accgtgcca ggcgggcgcg gcggcgcgcg	1080
cagcgggtccc ctgggtgtga gaagatctca ggtgcagctg gtggagtctg ggggaggcgt	1140
ggtccagcct gggaggtccc tgagactctc ctgtgcagcc tctggattca cttcagtag	1200
ctatactatg cactgggtcc gccaggctcc aggcaagggg ctggagtggg tgacatttat	1260
atcatatgat ggaaacaata aatactacgc agactccgtg aagggccgat tcaccatctc	1320
cagagacaat tccaagaaca cgctgtatct gcaaatgaac agcctgagag ctgaggacac	1380
ggctatatat tactgtgcga ggaccggctg gctggggccc ttgactact ggggccaggg	1440
aaccctggtc accgtctcct cagcctccac caagggacca tcggtcttcc ccctggcacc	1500
ctcctcaaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcttgggtca aggactactt	1560
ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcgcg tgacacacctt	1620
cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtgggtga ccgtgccctc	1680
cagcagcttg ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa	1740
ggtcgacaag aaagttgagc ccaaactctg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc	1800

agcacccgaa	ctcctggggg	gaccgtcagt	cttcctcttc	ccccaaaac	ccaaggacac	1860
cctcatgata	tcccggaccc	ctgaggtcac	atgcgtggtg	gtggacgtga	gccacgaaga	1920
ccctgaggtc	aagttcaact	ggtacgtgga	cggcgtggag	gtgcataatg	ccaagacaaa	1980
gccgcgggag	gagcagtaca	acagcacgta	ccgtgtggtc	agcgtcctca	ccgtcctgca	2040
ccaggactgg	ctgaatggca	aggagtacaa	gtgcaaggtc	tccaacaaag	ccctcccagc	2100
ccccatcgag	aaaaccatct	ccaaagccaa	ggggcagccc	cgagaaccac	aggtgtacac	2160
cctgccccca	tcccgggatg	agctgaccaa	gaaccaggtc	agcctgacct	gcctgggtcaa	2220
aggcttctat	cccagcgaca	tcgccgtgga	gtgggagagc	aatgggcagc	cggagaacaa	2280
ctacaagacc	acgcctcccg	tgctggactc	cgacggctcc	ttcttcctct	acagcaagct	2340
caccgtggac	aagagcaggt	ggcagcaggg	gaacgtcttc	tcattgctccg	tgatgcatga	2400
ggctctgcac	aaccactaca	cgcagaagag	cctctccctg	tctccgggta	aataaatcga	2460
tggcgcgcc						2469

<210> 22

<211> 2415

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgA2 Hinge Ipilimumab

<400> 22

gctagcaagc	ttgttatcca	ccatggagac	agacacactc	ctgctatggg	tactgctgct	60
ctgggttcca	ggttccactg	gtgaccaggt	tccccacct	cccccatgct	gccacgttaa	120
cggcggcggc	ggcagcggtc	ccctgggtgt	gagagcggcc	cagccggccg	aaattgtgtt	180
gacgcagtct	ccaggcacc	tgtctttgtc	tccaggggaa	agagccacc	tctcctgcag	240
ggccagtcag	agtgttggca	gcagctactt	agcctggtag	cagcagaaac	ctggccaggc	300
tcccaggctc	ctcatctatg	gtgcattcag	cagggccact	ggcatcccag	acaggttcag	360
tggcagtggg	tctgggacag	acttcactct	caccatcagc	agactggagc	ctgaagattt	420
tgcagtgtat	tactgtcagc	agtatggtag	ctcaccgtgg	acgttcggcc	aagggaccaa	480
ggtggaaatc	aaacggactg	tggtgcacc	atctgtcttc	atcttcccgc	catctgatga	540
gcagttgaaa	tctggaactg	cctctgttgt	gtgcctgctg	aataacttct	atcccagaga	600
ggccaaagta	cagtgaagg	tggataacgc	cctccaatcg	ggtaactccc	aggagagtgt	660
cacagagcag	gacagcaagg	acagcaccta	cagcctcagc	agcaccctga	cgctgagcaa	720
agcagactac	gagaaacaca	aactctacgc	ctgcgaagtc	acccatcagg	gcctgagctc	780
gcccgtcaca	aagagcttca	acaggggaga	gtgcctcgag	cgagcaaaac	gagcaccagt	840
aaaacaaaca	ctaaacttcg	acctactaaa	actagcagga	gacgtagaat	caaaccagg	900

accagccaca accatggaga cagacacact cctgctatgg gtactgctgc tctgggttcc	960
aggttccact ggtgacctag ttccccacc tccccatgc tgccacggcg gccgcggcgg	1020
cggcggcagc ggtcccctgg gtgtgagaag atctcaggtg cagctggtgg agtctggggg	1080
aggcgtggtc cagcctggga ggtccctgag actctcctgt gcagcctctg gattcacctt	1140
cagtagctat actatgcact gggtcgccca ggctccaggc aaggggctgg agtgggtgac	1200
atttatatca tatgatggaa acaataaata ctacgcagac tccgtgaagg gccgattcac	1260
catctccaga gacaattcca agaacacgct gtatctgcaa atgaacagcc tgagagctga	1320
ggacacggct atatattact gtgcgaggac cggctggctg gggccctttg actactgggg	1380
ccaggaacc ctggtcaccg tctcctcagc ctccaccaag ggaccatcgg tcttccccct	1440
ggcacctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga	1500
ctacttcccc gaaccggtga cgggtgctgt gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca	1560
caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt	1620
gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa	1680
caccaaggtc gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc	1740
gtgcccagca cccgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa	1800
ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtgggtggtgg acgtgagcca	1860
cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa	1920
gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcaccgt	1980
cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct	2040
cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaagggg cagccccgag aaccacaggt	2100
gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct	2160
ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga	2220
gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag	2280
caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat	2340
gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaata	2400
aatcgatggc gcgcc	2415

<210> 23

<211> 2451

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG1 Hinge Ticilimumab

<400> 23

gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
---	----

ctggggttcca ggttccactg gtgacgagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc	120
accgtgcccga gttaacggcg gcggcggcag cgggtcccctg ggtgtgagag cggcccagcc	180
ggccgacatc cagatgaccc agtctccatc ctccctgtct gcatctgtag gagacagagt	240
caccatcact tgccgggcaa gtcagagcat taacagctat ttagattggg atcagcagaa	300
accagggaaa gccctaagc tcctgatcta tgctgcatcc agtttgcaaa gtgggggtccc	360
atcaagggttc agtggcagtg gatctgggac agatttctact ctccacctca gcagtctgca	420
acctgaagat tttgcaactt actactgtca acagtattac agtaccatcat tcacttttcgg	480
ccctgggacc aaagtggaaa tcaaacgaac tgtggctgca ccatctgtct tcactttccc	540
gcatctgat gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt gtgtgcctgc tgaataactt	600
ctatcccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac gccctccaat cgggtaactc	660
ccaggagagt gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcacctt	720
gacgctgagc aaagcagact acgagaaaca caaactctac gcctgcgaag tcacccatca	780
gggcctgagc tcgcccgtca caaagagctt caacagggga gagtgcctcg agcgagcaaa	840
acgagcacca gtaaaacaaa cactaaactt cgacctacta aaactagcag gagacgtaga	900
atcaaaccga ggaccagcca caaccatgga gacagacaca ctctgtctat ggggtactgct	960
gctctgggtt ccagggttcca ctgggtgacga gcccaaactt tgtgacaaaa ctcacacatg	1020
cccaccgtgc ccaggcggcc gcggcggcgg cggcagcggg cccctgggtg tgagaagatc	1080
tcagggtcag ctgggtggagt ctgggggagg cgtgggtccaa cgggggcggg ccctgagact	1140
ctcctgtgca gcctctggat tcaccttcag tagctatggc atgcactggg tccgccaggc	1200
tccagggaag gggctggagt gggctgcagt tatttggtat gacggaagta acaaatatta	1260
tgacagactca gtgaagggcc gattcaccat ctccagagac aactccaaga acacactgta	1320
tctgcaaatg aacagcctga gagccgagga cacggctgtg tattactgtg cgagagatcc	1380
tcgcggggca acactctact actactacta cgggatggac gtctggggcc aggggaaccac	1440
ggtcaccgtc tcttcagcct ccaccaaggg cccatcggtc tccccctgg cgccctgctc	1500
caggagcacc tccgagagca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga	1560
accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccagc	1620
tgtcctacag tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcaa	1680
cttcggcacc cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaaggtcga	1740
caagacagtt gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagcac cacctgtggc	1800
aggaccgtca gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac	1860
ccctgagggtc acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccccaggg tccagttcaa	1920
ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt	1980

caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcgtg caccaggact ggctgaacgg	2040
caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa aggcctccca gcccccatcg agaaaaccat	2100
ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catccccgga	2160
ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct accccagcga	2220
catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacacctcc	2280
catgctggac tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag	2340
gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta	2400
cacacagaag agcctctccc tgtctccggg taaataaatc gatggcgcgc c	2451

<210> 24

<211> 2433

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG2 Hinge Ticilimumab

<400> 24

gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
ctgggttcca gggtccactg gtgacgagcg caaatgttgt gtcgagtgcc caccgtgccc	120
agttaacggc ggcgggcgga gcggtcccct ggggtgtgaga gcgggccagc cggccgacat	180
ccagatgacc cagtctccat cctccctgtc tgcattctgta ggagacagag tcaccatcac	240
ttgccgggca agtcagagca ttaacagcta tttagattgg tatcagcaga aaccagggaa	300
agcccctaag ctctgatct atgctgcac cagtttgcaa agtgggggtcc catcaagggt	360
cagtggcagt ggatctggga cagatttcac tctcaccatc agcagtctgc aacctgaaga	420
ttttgcaact tactactgtc aacagtatta cagtacccca ttcactttcg gccctgggac	480
caaagtggaa atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc ttcattttcc cgccatctga	540
tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag	600
agaggccaaa gtacagtga aggtggataa cgccctccaa tcgggtaact ccagagagag	660
tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc agcagcacc tgacgctgag	720
caaagcagac tacgagaaac acaaactcta cgcctgcgaa gtcacccatc agggcctgag	780
ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgcctc gagcgagcaa aacgagcacc	840
agtaaaacaa aactaaact tcgacctact aaaactagca ggagacgtag aatcaaacc	900
aggaccagcc acaaccatgg agacagacac actcctgcta tgggtactgc tgctctgggt	960
tccaggttcc actggtgacg agcgcaaatg ttgtgtcgag tgcccaccgt gcccaggcgg	1020
ccgcgggcggc ggcgggcagc gtcccctggg tgtgagaaga tctcaggtgc agctgggtga	1080
gtctggggga ggcgtggtcc aaccggggcg gtccctgaga ctctcctgtg cagcctctgg	1140

attcaccttc agtagctatg gcatgcactg ggtccgccag gctccagggg aggggctgga	1200
gtgggtcgca gttatttggg atgacggaag taacaaatat tatgcagact cagtgaaggg	1260
ccgattcacc atctccagag acaactccaa gaacacactg tatctgcaaa tgaacagcct	1320
gagagccgag gacacggctg tgtattactg tgcgagagat cctcgcgggg caacactcta	1380
ctactactac tacgggatgg acgtctgggg ccagggaacc acggtcaccg tctcttcagc	1440
ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggcgccctgc tccaggagca cctccgagag	1500
cacagcggcc ctgggctgcc tgggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cgggtgctgtg	1560
gaactcaggc gctctgacca gcggcgctgca caccttccca gctgtcctac agtcctcagg	1620
actctactcc ctcagcagcg tgggtgaccgt gccctccagc aacttcggca cccagaccta	1680
cacctgcaac gtagatcaca agcccagcaa caccaaggtc gacaagacag ttgagcgcaa	1740
atgttgtgtc gagtgccac cgtgcccagc accacctgtg gcaggaccgt cagtcttcct	1800
cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacgtgcgt	1860
ggtggtggac gtgagccacg aagaccccga ggtccagttc aactggtacg tggacggcgt	1920
ggaggtgcat aatgccaaga caaagccacg ggaggagcag ttcaacagca cgttccgtgt	1980
ggtcagcgtc ctcaccgtcg tgcaccagga ctgggtgaac ggcaaggagt acaagtgcaa	2040
ggtctccaac aaaggcctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaagggca	2100
gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca	2160
ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga	2220
gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacacct cccatgctgg actccgacgg	2280
ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt	2340
cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacacaga agagcctctc	2400
cctgtctccg ggtaaataaa tcgatggcgc gcc	2433

<210> 25

<211> 2733

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG3 Hinge Ticilimumab

<400> 25

gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
ctgggttcca ggttccactg gtgacgagct caaaacccca cttggtgaca caactcacac	120
atgcccacgg tgcccagagc ccaaattcttg tgacacacct cccccgtgcc cacggtgccc	180
agagcccaaa tcttgtgaca cacctcccc atgccacagg tgcccagagc ccaaattcttg	240
tgacacacct cccccgtgcc caagggtgcc agttaacggc ggcggcggca gcggtcccct	300

gggtgtgaga	gcggcccagc	cggccgacat	ccagatgacc	cagtctccat	cctccctgtc	360
tgcattctgta	ggagacagag	tcaccatcac	ttgccgggca	agtcagagca	ttaacagcta	420
tttagattgg	tatcagcaga	aaccagggaa	agcccctaag	ctcctgatct	atgctgcatc	480
cagtttgcaa	agtgggggtcc	catcaagggt	cagtggcagt	ggatctggga	cagatttcac	540
tctcaccatc	agcagtctgc	aacctgaaga	ttttgcaact	tactactgtc	aacagtatta	600
cagtacccca	ttcactttcg	gccctgggac	caaagtggaa	atcaaacgaa	ctgtggctgc	660
accatctgtc	ttcatcttcc	cgccatctga	tgagcagttg	aaatctggaa	ctgcctctgt	720
tgtgtgcctg	ctgaataact	tctatcccag	agaggccaaa	gtacagtgga	aggtggataa	780
cgccctccaa	tcgggtaact	cccaggagag	tgtcacagag	caggacagca	aggacagcac	840
ctacagcctc	agcagcacc	tgacgtgag	caaagcagac	tacgagaaac	acaaactcta	900
cgctgcgaa	gtcaccatc	agggcctgag	ctcgcccgtc	acaaagagct	tcaacagggg	960
agagtgcctc	gagcgagcaa	aacgagcacc	agtaaaacaa	acactaaact	tcgacctact	1020
aaaactagca	ggagacgtag	aatcaaacc	aggaccagcc	acaacctatg	agacagacac	1080
actcctgcta	tggttactgc	tgctctgggt	tccaggttcc	actggtgacg	agctcaaaac	1140
cccacttggt	gacacaactc	acacatgccc	acggtgccc	gagcccaa	cttgtgacac	1200
acctccccg	tgcccacggt	gcccagagcc	caaactctgt	gacacacctc	ccccatgccc	1260
acggtgccc	gagcccaa	cttgtgacac	acctccccg	tgccaaggt	gcccaggcgg	1320
ccgcggcggc	ggcggcagcg	gtcccctggg	tgtgagaaga	tctcaggtgc	agctggtgga	1380
gtctggggga	ggcgtggtcc	aaccggggcg	gtccctgaga	ctctcctgtg	cagcctctgg	1440
attcaccttc	agtagctatg	gcatgcactg	ggtccgccag	gctccaggga	aggggctgga	1500
gtgggtcgca	gttatttggt	atgacggaag	taacaaatat	tatgcagact	cagtgaaggg	1560
ccgattcacc	atctccagag	acaactccaa	gaacacactg	tatctgcaaa	tgaacagcct	1620
gagagccgag	gacacggctg	tgtattactg	tgcgagagat	cctcgcgggg	caacactcta	1680
ctactactac	tacgggatgg	acgtctgggg	ccagggaacc	acggtcaccg	tctcttcagc	1740
ctccaccaag	ggcccatcgg	tcttccccct	ggcgccctgc	tccaggagca	cctccgagag	1800
cacagcggcc	ctgggctgcc	tggtcaagga	ctacttcccc	gaaccggtga	cgggtgtcgtg	1860
gaactcaggc	gctctgacca	gcggcgtgca	caccttccca	gctgtcctac	agtcctcagg	1920
actctactcc	ctcagcagcg	tggtgaccgt	gccctccagc	aacttcggca	cccagaccta	1980
cacctgcaac	gtagatcaca	agcccagcaa	caccaaggtc	gacaagacag	ttgagcgcaa	2040
atgttgtgtc	gagtgccac	cgtgccagc	accacctgtg	gcaggaccgt	cagtcttctt	2100
cttcccccca	aaaccaagg	acaccctcat	gatctcccg	accctgagg	tcacgtgcgt	2160
ggtggtggac	gtgagccacg	aagaccccg	ggtccagttc	aactggtacg	tggacggcgt	2220

ggaggtgcat aatgccaaga caaagccacg ggaggagcag ttcaacagca cgttccgtgt	2280
ggtcagcgtc ctcaccgtcg tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa	2340
ggtctccaac aaaggcctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaggggca	2400
gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca	2460
ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga	2520
gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacacct cccatgctgg actccgacgg	2580
ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt	2640
cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacacaga agagcctctc	2700
cctgtctccg ggtaaataaa tcgatggcgc gcc	2733

<210> 26

<211> 2433

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG4 Hinge Ticilimumab

<400> 26

gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
ctgggttcca ggttccactg gtgacgagtc caaatatggc ccccatgcc catcatgccc	120
agttaacggc ggcggcggca gcggtcccct ggggtgtgaga gcggcccagc cggccgacat	180
ccagatgacc cagtctccat cctccctgtc tgcattctgta ggagacagag tcaccatcac	240
ttgccgggca agtcagagca ttaacagcta tttagattgg tatcagcaga aaccagggaa	300
agcccctaag ctctgatct atgtgcac cagtttgcaa agtgggggtcc catcaagggt	360
cagtggcagt ggatctggga cagatttcac tctcaccatc agcagtctgc aacctgaaga	420
ttttgcaact tactactgtc aacagtatta cagtacccca ttcactttcg gccctgggac	480
caaagtggaa atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc ttcattttcc cgccatctga	540
tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag	600
agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa tcgggtaact cccaggagag	660
tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc agcagcacc tgacgctgag	720
caaagcagac tacgagaaac acaaactcta cgcttgcgaa gtcacccatc agggcctgag	780
ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgcctc gagcgagcaa aacgagcacc	840
agtaaaacaa aactaaact tcgacctact aaaactagca ggagacgtag aatcaaacc	900
aggaccagcc acaaccatgg agacagacac actcctgcta tgggtactgc tgctctgggt	960
tccaggttcc actggtgacg agtccaaata tgggtcccca tgcccatcat gcccaggcgg	1020
ccgcggcggc ggcggcagcg gtcccctggg tgtgagaaga tctcaggtgc agctgggtgga	1080

gtctggggga ggcgtggtcc aaccggggcg gtccctgaga ctctcctgtg cagcctctgg	1140
attcaccttc agtagctatg gcatgcaactg ggtccgccag gctccaggga aggggctgga	1200
gtgggtcgca gttatttggg atgacggaag taacaaatat tatgcagact cagtgaaggg	1260
ccgattcacc atctccagag acaactccaa gaacacactg tatctgcaaa tgaacagcct	1320
gagagccgag gacacggctg tgtattactg tgcgagagat cctcgcgggg caacactcta	1380
ctactactac tacgggatgg acgtctgggg ccagggaacc acggtcaccg tctcttcagc	1440
ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggcgccctgc tccaggagca cctccgagag	1500
cacagcggcc ctgggctgcc tgggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cgggtgctgtg	1560
gaactcaggc gctctgacca gcggcgtgca caccttccca gctgtcctac agtcctcagg	1620
actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc aacttcggca cccagacct	1680
cacctgcaac gtagatcaca agcccagcaa caccaaggtc gacaagacag ttgagcgcaa	1740
atgttgtgtc gagtgccac cgtgccagc accacctgtg gcaggaccgt cagtcttct	1800
cttccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccg acccctgagg tcacgtgcgt	1860
ggtggtggac gtgagccacg aagaccccg ggtccagttc aactggtacg tggacggcgt	1920
ggaggtgcat aatgccaaga caaagccag ggaggagcag ttcaacagca cgttccgtgt	1980
ggtcagcgtc ctcaccgtcg tgcaccagga ctgggtgaac ggcaaggagt acaagtgcaa	2040
ggtctccaac aaaggcctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaagggca	2100
gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca	2160
ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga	2220
gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacacct cccatgctgg actccgacgg	2280
ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt	2340
cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacacaga agagcctctc	2400
cctgtctccg ggtaaataaa tcgatggcgc gcc	2433

<210> 27

<211> 2475

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgA1 Hinge Ticilimumab

<400> 27

gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
ctggggtcca ggttccactg gtgaccaggt tccctcaact ccacctacc catctccctc	120
aactccacct acccatctc cctcatgctg ccacgttaac ggcggcgggc gcagcgggcc	180
cctgggtgtg agagcggccc agccggccga catccagatg acccagtctc catcctccct	240

gtctgcatct	gtaggagaca	gagtcaccat	cacttgccgg	gcaagtcaga	gcattaacag	300
ctatttagat	tggtatcagc	agaaaccagg	gaaagcccct	aagctcctga	tctatgctgc	360
atccagtttg	caaagtgggg	tcccatcaag	gttcagtggc	agtggatctg	ggacagattt	420
cactctcacc	atcagcagtc	tgcaacctga	agattttgca	acttactact	gtcaacagta	480
ttacagtacc	ccattcactt	tcggccctgg	gaccaaagtg	gaaatcaaac	gaactgtggc	540
tgcaccatct	gtcttcatct	tcccgccatc	tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc	600
tgttggtg	ctgctgaata	acttctatcc	cagagaggcc	aaagtacagt	ggaaggtgga	660
taacgccctc	caatcgggta	actcccagga	gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag	720
cacctacagc	ctcagcagca	ccctgacgct	gagcaaagca	gactacgaga	aacacaaact	780
ctacgcctgc	gaagtcaccc	atcagggcct	gagctcgccc	gtcacaaaga	gcttcaacag	840
gggagagtgc	ctcgagcgag	caaaacgagc	accagtaaaa	caaacactaa	acttcgacct	900
actaaaacta	gcaggagacg	tagaatcaaa	cccaggacca	gccacaacca	tggagacaga	960
cacactcctg	ctatgggtac	tgctgctctg	ggttccaggt	tccactggtg	acgagcccaa	1020
atcttgtgac	aaaactcaca	catgcccacc	gtgcccaggc	ggccgcggcg	gcggcggcag	1080
cggtcccctg	ggtgtgagaa	gatctcaggt	gcagctggtg	gagtcctggg	gaggcgtggt	1140
ccaaccgggg	cggtccctga	gactctcctg	tgacgcctct	ggattcacct	tcagtagcta	1200
tggcatgcac	tgggtccgcc	aggctccagg	gaaggggctg	gagtgggtcg	cagttatttg	1260
gtatgacgga	agtaacaaat	attatgcaga	ctcagtgaag	ggccgattca	ccatctccag	1320
agacaactcc	aagaacacac	tgtatctgca	aatgaacagc	ctgagagccg	aggacacggc	1380
tgtgtattac	tgtgcgagag	atcctcgcg	ggcaaacctc	tactactact	actacgggat	1440
ggacgtctgg	ggccagggaa	ccacggtcac	cgtctcttca	gcctccacca	agggcccatc	1500
ggtcttcccc	ctggcgccct	gctccaggag	cacctccgag	agcacagcgg	ccctgggctg	1560
cctgggtcaag	gactacttcc	ccgaaccggt	gacggtgtcg	tggaactcag	gcgctctgac	1620
cagcggcgtg	cacaccttcc	cagctgtcct	acagtcctca	ggactctact	ccctcagcag	1680
cgtggtgacc	gtgccctcca	gcaacttcgg	caccagacc	tacacctgca	acgtagatca	1740
caagcccagc	aacaccaagg	tcgacaagac	agttgagcgc	aaatgttgtg	tcgagtgtcc	1800
accgtgtcca	gcaccacctg	tggcaggacc	gtcagtcttc	ctcttcccc	caaaacccaa	1860
ggacaccctc	atgatctccc	ggaccctga	ggtcacgtgc	gtggtggtgg	acgtgagcca	1920
cgaagacccc	gaggtccagt	tcaactggta	cgtggacggc	gtggaggtgc	ataatgccaa	1980
gacaaagcca	cgggaggagc	agttcaacag	cacgttccgt	gtggtcagcg	tcctcaccgt	2040
cgtgcaccag	gactggctga	acggcaagga	gtacaagtgc	aaggctctca	acaaaggcct	2100
cccagcccc	atcgagaaaa	ccatctccaa	aaccaaagg	cagccccgag	aaccacaggt	2160

gtacaccctg	ccccatccc	gggaggagat	gaccaagaac	caggtcagcc	tgacctgcct	2220
ggtcaaaggc	ttctacccca	gcgacatcgc	cgtggagtgg	gagagcaatg	ggcagccgga	2280
gaacaactac	aagaccacac	ctcccatgct	ggactccgac	ggctccttct	tcctctacag	2340
caagctcacc	gtggacaaga	gcaggtggca	gcaggggaac	gtcttctcat	gctccgtgat	2400
gcatgaggct	ctgcacaacc	actacacaca	gaagagcctc	tccctgtctc	cgggtaaata	2460
aatcgatggc	gcgcc					2475

<210> 28

<211> 2421

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgA2 Hinge Ticilimumab

<400> 28

gctagcaagc	ttgttatcca	ccatggagac	agacacactc	ctgctatggg	tactgctgct	60
ctggggttcca	ggttccactg	gtgacccagt	tccccacct	cccccatgct	gccacgttaa	120
cggcggcggc	ggcagcggtc	ccctgggtgt	gagagcggcc	cagccggccg	acatccagat	180
gaccagttct	ccatcctccc	tgtctgcata	tgtaggagac	agagtcacca	tcacttgccg	240
ggcaagtcag	agcattaaca	gctatttaga	ttggtatcag	cagaaaccag	ggaaagcccc	300
taagctcctg	atctatgctg	catccagttt	gcaaagtggg	gtcccatcaa	ggttcagtgg	360
cagtggatct	gggacagatt	tcactctcac	catcagcagt	ctgcaacctg	aagattttgc	420
aacttactac	tgtcaacagt	attacagtac	cccattcact	ttcggccctg	ggaccaaagt	480
ggaaatcaaa	cgaactgtgg	ctgcaccata	tgtcttcata	ttcccgccat	ctgatgagca	540
gttgaaatct	ggaactgcct	ctgttgtgtg	cctgctgaat	aacttctatc	ccagagaggc	600
caaagtacag	tggaagggtg	ataacgccct	ccaatcgggt	aactcccagg	agagtgtcac	660
agagcaggac	agcaaggaca	gcacctacag	cctcagcagc	accctgacgc	tgagcaaagc	720
agactacgag	aaacacaaac	tctacgcctg	cgaagtcacc	catcagggcc	tgagctcgcc	780
cgtcacaaaag	agcttcaaca	ggggagagtg	cctcgagcga	gcaaaacgag	caccagtaaa	840
acaaacacta	aacttcgacc	tactaaaact	agcaggagac	gtagaatcaa	accagggacc	900
agccacaacc	atggagacag	acacactcct	gctatgggta	ctgctgctct	gggttccagg	960
ttccactggg	gaccagttc	ccccacctcc	cccatgctgc	cacggcggcc	gcggcggcgg	1020
cggcagcggg	cccctgggtg	tgagaagatc	tcaggtgcag	ctggtggagt	ctgggggagg	1080
cgtggtccaa	ccggggcggt	ccctgagact	ctcctgtgca	gcctctggat	tcaccttcag	1140
tagctatggc	atgcactggg	tccgccaggc	tccagggaaag	gggctggagt	gggtcgcagt	1200
tatttggtat	gacggaagta	acaaatatta	tgcagactca	gtgaagggcc	gattcaccat	1260

ctccagagac aactccaaga acacactgta tctgcaaatg aacagcctga gagccgagga	1320
cacggctgtg tattactgtg cgagagatcc tcgcggggca acactctact actactacta	1380
cgggatggac gtctggggcc agggaaccac ggtcaccgtc tcttcagcct ccaccaaggg	1440
cccatcggtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc tccgagagca cagcggccct	1500
gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc	1560
tctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccagc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct	1620
cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc cagacctaca cctgcaacgt	1680
agatcacaag cccagcaaca ccaaggtcga caagacagtt gagcgcaaat gttgtgtcga	1740
gtgcccaccg tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca gtcttcctct tcccccaaa	1800
acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acgtgcgtgg tggaggacgt	1860
gagccacgaa gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa	1920
tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct	1980
caccgtcgtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac aagtgaagg tctccaacaa	2040
aggcctccca gccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc	2100
acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac	2160
ctgcctggtc aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca	2220
gccggagaac aactacaaga ccacacctcc catgctggac tccgacggct ctttcttct	2280
ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc	2340
cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacacagaag agcctctccc tgtctccggg	2400
taaataaatc gatggcgcgc c	2421

<210> 29

<211> 2451

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG1 Hinge Humira

<400> 29

gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
ctgggttcca ggttccactg gtgacgagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc	120
accgtgcccga gttaacggcg gcggcggcag cggctcccctg ggtgtgagag cggcccagcc	180
ggccgacatc cagatgacct agagccccag cagcctgagc gccagcgtgg gcgacagagt	240
gaccatcacc tgcagagcca gccagggcat cagaaactac ctggcctggg accagcagaa	300
gccgggcaag gcccacaagc tgctgatcta cgccgccagc accctgcaga gcggcgtgcc	360
cagcagattc agcggcagcg gcagcggcac cgacttcacc ctgacctca gcagcctgca	420

gcccgaggac	gtggccacct	actactgcca	gagatacaac	agagccccct	acaccttcgg	480
ccagggcacc	aaggtggaga	tcaagagaac	tgtggctgca	ccatctgtct	tcattttccc	540
gccatctgat	gagcagttga	aatctggaac	tgctctgttt	gtgtgcctgc	tgaataactt	600
ctatcccaga	gaggccaaag	tacagtggaa	ggtggataac	gccctccaat	cgggtaactc	660
ccaggagagt	gtcacagagc	aggacagcaa	ggacagcacc	tacagcctca	gcagcaccct	720
gacgctgagc	aaagcagact	acgagaaaca	caaactctac	gcctgcgaag	tcacccatca	780
gggcctgagc	tcgcccgtca	caaagagctt	caacagggga	gagtgcctcg	agcgagcaaa	840
acgagcacca	gtaaaacaaa	cactaaactt	cgacctacta	aaactagcag	gagacgtaga	900
atcaaacca	ggaccagcca	caaccatgga	gacagacaca	ctcctgctat	gggtactgct	960
gctctgggtt	ccaggttcca	ctggtgacga	gccc aaatct	tgtgacaaaa	ctcacacatg	1020
cccaccgtgc	ccaggcggcc	gcggcggcgg	cggcagcggg	cccctgggtg	tgagaagatc	1080
tgaggtgcag	ctggtggaga	gcggcggcgg	cctggtgcag	cccggcagaa	gcctgagact	1140
gagctgcgcc	gccagcggct	tcaccttcga	cgactacgcc	atgcactggg	tgagacaggc	1200
ccccggcaag	ggcctggagt	gggtgagcgc	catcacctgg	aacagcggcc	acatcgacta	1260
cgccgacagc	gtggagggca	gattcaccat	cagcagagac	aacgccaaga	acagcctgta	1320
cctgcagatg	aacagcctga	gagccgagga	caccgccgtg	tactactgcg	ccaaggtgag	1380
ctacctgagc	accgccagca	gcctggacta	ctggggccag	ggcaccctgg	tgaccgtgag	1440
cagcgcctcc	accaagggac	catcggcttt	ccccctggca	ccctcctcca	agagcacctc	1500
tgggggcaca	gcggccctgg	gctgcctggt	caaggactac	ttccccgaac	cggtgacggt	1560
gtcgtggaac	tcaggcgccc	tgaccagcgg	cgtgcacacc	ttcccggtg	tcctacagtc	1620
ctcaggactc	tactccctca	gcagcgtggt	gaccgtgccc	tccagcagct	tgggcaccca	1680
gacctacatc	tgcaacgtga	atcacaagcc	cagcaacacc	aaggctcgaca	agaaagttga	1740
gccc aaatct	tgtgacaaaa	ctcacacatg	cccaccgtgc	ccagcacctg	aactcctggg	1800
gggaccgtca	gttttctct	tcccccaaaa	acccaaggac	accctcatga	tctcccgga	1860
ccctgaggtc	acatgcgtgg	tggtggacgt	gagccacgaa	gaccctgagg	tcaagttcaa	1920
ctggtacgtg	gacggcgtgg	aggtgcataa	tgccaagaca	aagccgcggg	aggagcagta	1980
caacagcacg	taccgggtgg	tcagcgtcct	caccgtcctg	caccaggact	ggctgaatgg	2040
caaggagtac	aagtgcaagg	tctccaacaa	agccctccca	gccccatcg	agaaaaccat	2100
ctccaaagcc	aaagggcagc	cccgagaacc	acaggtgtac	accctgcccc	catcccgga	2160
tgagctgacc	aagaaccagg	tcagcctgac	ctgcctggtc	aaaggcttct	atcccagcga	2220
catcgccgtg	gagtgggaga	gcaatgggca	gccggagaac	aactacaaga	ccacgcctcc	2280
cgtgctggac	tccgacggct	ccttcttct	ctacagcaag	ctcaccgtgg	acaagagcag	2340

gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctctgc acaaccacta	2400
cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaataaatc gatggcgcg c	2451

<210> 30
 <211> 2433
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> IgG2 Hinge Humira

<400> 30	
gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
ctgggttcca ggttccactg gtgacgagcg caaatgttgt gtcgagtgcc caccgtgccc	120
agttaacggc ggcggcggca gcggtcccct ggggtgtgaga gcgggccagc cggccgacat	180
ccagatgacc cagagcccca gcagcctgag cgccagcgtg ggcgacagag tgaccatcac	240
ctgcagagcc agccagggca tcagaaacta cctggcctgg taccagcaga agcccggcaa	300
ggccccaag ctgctgatct acgccgccag caccctgcag agcggcgtgc ccagcagatt	360
cagcggcagc ggcagcggca ccgacttcac cctgaccatc agcagcctgc agcccagga	420
cgtggccacc tactactgcc agagatacaa cagagccccc tacaccttcg gccagggcac	480
caaggtggag atcaagagaa ctgtggctgc accatctgtc ttcattcttc cgccatctga	540
tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag	600
agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa tcgggtaact cccaggagag	660
tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc agcagcacc tgacgctgag	720
caaagcagac tacgagaaac acaaactcta cgcttgcgaa gtcacccatc agggcctgag	780
ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgcctc gagcgagcaa aacgagcacc	840
agtaaaacaa aactaaact tcgacctact aaaactagca ggagacgtag aatcaaacc	900
aggaccagcc acaaccatgg agacagacac actcctgcta tgggtactgc tgctctgggt	960
tccaggttcc actggtgacg agcgcaaatg ttgtgtcgag tgcccaccgt gcccaggcgg	1020
ccgcggcggc ggcggcagcg gtcccctggg tgtgagaaga tctgaggtgc agctggtgga	1080
gagcggcggc ggcctggtgc agcccggcag aagcctgaga ctgagctgcg ccgccagcgg	1140
cttcaccttc gacgactacg ccatgcactg ggtgagacag gccccggca agggcctgga	1200
gtgggtgagc gccatcacct ggaacagcgg ccacatcgac tacgccgaca gcgtggaggg	1260
cagattcacc atcagcagag acaacgcaa gaacagcctg tacctgcaga tgaacagcct	1320
gagagccgag gacaccgccg tgtactactg cgccaagggt agctacctga gcaccgccag	1380
cagcctggac tactggggcc agggcaccct ggtgaccgtg agcagcgcct ccaccaaggg	1440
accatcggtc ttccccctgg caccctctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct	1500

gggctgcctg	gtcaaggact	acttccccga	accggtgacg	gtgtcgtgga	actcaggcgc	1560
cctgaccagc	ggcgtgcaca	ccttccccggc	tgtcctacag	tcctcaggac	tctactccct	1620
cagcagcgtg	gtgaccgtgc	cctccagcag	cttgggcacc	cagacctaca	tctgcaacgt	1680
gaatcacaag	cccagcaaca	ccaaggtcga	caagaaagtt	gagcccaa	cttgtgacaa	1740
aactcacaca	tgcccaccgt	gcccagcacc	tgaactcctg	gggggaccgt	cagtcttctt	1800
cttcccccca	aaaccaag	acaccctcat	gatctcccg	acccctgagg	tcacatgcgt	1860
ggtggtggac	gtgagccacg	aagaccctga	ggtcaagttc	aactggtacg	tggacggcgt	1920
ggaggtgcat	aatgccaaga	caaagccgcg	ggaggagcag	tacaacagca	cgtaccgggt	1980
ggtcagcgtc	ctcacgtcc	tgcaccagga	ctggctgaat	ggcaaggagt	acaagtgcaa	2040
ggtctccaac	aaagccctcc	cagcccccat	cgagaaaacc	atctccaaag	ccaaagggca	2100
gccccgagaa	ccacaggtgt	acaccctgcc	cccatcccg	gatgagctga	ccaagaacca	2160
ggtcagcctg	acctgcctgg	tcaaaggctt	ctatcccagc	gacatcgccg	tggagtggga	2220
gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	gaccacgcct	cccgtgctgg	actccgacgg	2280
ctccttcttc	ctctacagca	agctcacctg	ggacaagagc	aggtggcagc	aggggaacgt	2340
cttctcatgc	tccgtgatgc	atgaggctct	gcacaaccac	tacacgcaga	agagcctctc	2400
cctgtctccg	ggtaaataaa	tcgatggcgc	gcc			2433

<210> 31

<211> 2732

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG3 Hinge Humira

<400> 31

gctagcaagc	ttgttatcca	ccatggagac	agacacactc	ctgctatggg	tactgctgct	60
ctggggtcca	ggttccactg	gtgacgagct	caaaacccca	cttggtgaca	caactcacac	120
atgccacagg	tgcccagagc	ccaaatcttg	tgacacacct	cccccgtagc	cacggtgccc	180
agagcccaaa	tcttgtgaca	cacctcccc	atgccacagg	tgcccagagc	ccaaatcttg	240
tgacacacct	cccccgtagc	caagggtgcc	agttaacggc	ggcggcggca	gcggtcccct	300
gggtgtgaga	gcggcccagc	cggccgacat	ccagatgacc	cagagcccca	gcagcctgag	360
cgccagcgtg	ggcgacagag	tgaccatcac	ctgcagagcc	agccagggca	tcagaaacta	420
cctggcctgg	taccagcaga	agcccggcaa	ggcccccaag	ctgctgatct	acgccgccag	480
caccctgcag	agcggcgtgc	ccagcagatt	cagcggcagc	ggcagcggca	ccgacttcac	540
cctgacctca	gcagcctgca	gcccaggagc	gtggccacct	actactgcca	gagatacaac	600
agagccccct	acaccttcgg	ccagggcacc	aagggtggaga	tcaagagaac	tgtggctgca	660

ccatctgtct	tcattttccc	gccatctgat	gagcagttga	aatctggaac	tgcctctgtt	720
gtgtgcctgc	tgaataactt	ctatcccaga	gaggccaaag	tacagtggaa	ggtggataac	780
gccctccaat	cgggtaactc	ccaggagagt	gtcacagagc	aggacagcaa	ggacagcacc	840
tacagcctca	gcagcacctt	gacgctgagc	aaagcagact	acgagaaaca	caaactctac	900
gcctgcgaag	tcacccatca	gggcctgagc	tcgcccgtca	caaagagctt	caacagggga	960
gagtgcctcg	agcgagcaaa	acgagcacca	gtaaaacaaa	cactaaactt	cgacctacta	1020
aaactagcag	gagacgtaga	atcaaaccba	ggaccagcca	caaccatgga	gacagacaca	1080
ctcctgctat	gggtactgct	gctctgggtt	ccaggttcca	ctggtgacga	gctcaaaacc	1140
ccacttggtg	acacaactca	cacatgccc	cgggtgccag	agcccaaata	ttgtgacaca	1200
cctccccgt	gcccacggtg	cccagagccc	aaatcttgtg	acacacctcc	cccatgccc	1260
cggtgcccag	agcccaaata	ttgtgacaca	cctccccgt	gcccaggtg	cccaggcggc	1320
cgcgggggcg	gcggcagcgg	tcccctgggt	gtgagaagat	ctgaggtgca	gctggtggag	1380
agcgggggcg	gcctggtgca	gcccggcaga	agcctgagac	tgagctgcgc	cgccagcggc	1440
ttcaccttcg	acgactacgc	catgcaactg	gtgagacagg	ccccggcaa	gggcctggag	1500
tgggtgagcg	ccatcacctg	gaacagcggc	cacatcgact	acgccgacag	cgtggagggc	1560
agattcacca	tcagcagaga	caacgccaa	aacagcctgt	acctgcagat	gaacagcctg	1620
agagccgagg	acaccgccgt	gtactactgc	gccaaaggtg	gctacctgag	caccgccagc	1680
agcctggact	actggggcca	gggcacctg	gtgaccgtga	gcagcgcctc	caccaaggga	1740
ccatcggtct	tcccctggc	accctcctcc	aagagcacct	ctgggggcac	agcggccctg	1800
ggctgcctgg	tcaaggacta	cttccccgaa	ccggtgacgg	tgtcgtggaa	ctcaggcgcc	1860
ctgaccagcg	gcgtgcacac	cttcccggct	gtcctacagt	cctcaggact	ctactccctc	1920
agcagcgtgg	tgaccgtgcc	ctccagcagc	ttgggcaccc	agacctacat	ctgcaacgtg	1980
aatcacaagc	ccagcaacac	caaggctcag	aagaaagttg	agcccaaata	ttgtgacaaa	2040
actcacacat	gcccaccgtg	cccagcacct	gaactcctgg	ggggaccgtc	agtcttcctc	2100
ttccccccaa	aacccaagga	caccctcatg	atctcccgga	cccctgaggt	cacatgcgtg	2160
gtggtggacg	tgagccacga	agaccctgag	gtcaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	2220
gaggtgcata	atgccaagac	aaagccgcgg	gaggagcagt	acaacagcac	gtaccgggtg	2280
gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac	tggctgaatg	gcaaggagta	caagtgaag	2340
gtctccaaca	aagccctccc	agccccatc	gagaaaacca	tctccaaagc	caaagggcag	2400
ccccgagaac	cacagggtgta	caccctgccc	ccatcccggg	atgagctgac	caagaaccag	2460
gtcagcctga	cctgcctggt	caaaggcttc	tatcccagcg	acatcgccgt	ggagtgggag	2520
agcaatgggc	agccggagaa	caactacaag	accacgcctc	ccgtgctgga	ctccgacggc	2580

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc	2640
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc	2700
ctgtctccgg gtaaataaat cgatggcgcg cc	2732

<210> 32
 <211> 2433
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> IgG4 Hinge Humira

<400> 32	
gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
ctgggttcca ggttccactg gtgacgagtc caaatatggg ccccatgcc catcatgccc	120
agttaacggc ggcggcgga gcggtcccct ggggtgtgaga gcgggccagc cggccgacat	180
ccagatgacc cagagcccca gcagcctgag cgccagcgtg ggcgacagag tgaccatcac	240
ctgcagagcc agccagggca tcagaaacta cctggcctgg taccagcaga agcccggcaa	300
ggccccaag ctgctgatct acgccgccag caccctgcag agcggcgtgc ccagcagatt	360
cagcggcagc ggcagcggca ccgacttcac cctgaccatc agcagcctgc agcccagga	420
cgtggccacc tactactgcc agagatacaa cagagccccc tacaccttcg gccagggcac	480
caaggtggag atcaagagaa ctgtggctgc accatctgtc ttcattctcc cgccatctga	540
tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag	600
agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa tcgggtaact cccaggagag	660
tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc agcagcacc tgacgctgag	720
caaagcagac tacgagaaac acaaactcta cgcctgcgaa gtcacccatc agggcctgag	780
ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgcctc gagcgagcaa aacgagcacc	840
agtaaaacaa aactaaact tcgacctact aaaactagca ggagacgtag aatcaaacc	900
aggaccagcc acaaccatgg agacagacac actcctgcta tgggtactgc tgctctgggt	960
tccaggttcc actggtgacg agtccaaata tgggtcccca tgcccatcat gccaggcgg	1020
ccgcggcggc ggcggcagcg gtcccctggg tgtgagaaga tctgaggtgc agctggtgga	1080
gagcggcggc ggcctggtgc agcccggcag aagcctgaga ctgagctgcg ccgccagcgg	1140
cttcaccttc gacgactacg ccatgcactg ggtgagacag gccccggca agggcctgga	1200
gtgggtgagc gccatcacct ggaacagcgg ccacatcgac tacgccgaca gcgtggaggg	1260
cagattcacc atcagcagag acaacgcaa gaacagcctg tacctgcaga tgaacagcct	1320
gagagccgag gacaccgccg tgtactactg cgccaagggt agctacctga gcaccgccag	1380
cagcctggac tactggggcc agggcacct ggtgaccgtg agcagcgcct ccaccaaggg	1440

accatcggtc	ttccccctgg	caccctcctc	caagagcacc	tctgggggca	cagcggccct	1500
gggctgcctg	gtcaaggact	acttccccga	accggtgacg	gtgtcgtgga	actcaggcgc	1560
cctgaccagc	ggcgtgcaca	ccttccccggc	tgtcctacag	tcctcaggac	tctactccct	1620
cagcagcgtg	gtgaccgtgc	cctccagcag	cttgggcacc	cagacctaca	tctgcaacgt	1680
gaatcacaag	cccagcaaca	ccaaggctcg	caagaaagtt	gagcccaa	cttgtgacaa	1740
aactcacaca	tgcccaccgt	gcccagcacc	tgaactcctg	gggggaccgt	cagtcttcct	1800
cttcccccca	aaacccaagg	acaccctcat	gatctcccgg	acccctgagg	tcacatgcgt	1860
ggtggtggac	gtgagccacg	aagaccctga	ggtcaagttc	aactggtacg	tggacggcgt	1920
ggaggtgcat	aatgccaaga	caaagccgcg	ggaggagcag	tacaacagca	cgtaccgggt	1980
ggtcagcgtc	ctcaccgtcc	tgcaccagga	ctggctgaat	ggcaaggagt	acaagtgcaa	2040
ggtctccaac	aaagccctcc	cagcccccat	cgagaaaacc	atctccaaag	ccaaagggca	2100
gccccgagaa	ccacaggtgt	acaccctgcc	cccatcccgg	gatgagctga	ccaagaacca	2160
ggtcagcctg	acctgcctgg	tcaaaggctt	ctatcccagc	gacatcgccg	tggagtggga	2220
gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	gaccacgcct	cccgtgctgg	actccgacgg	2280
ctccttcttc	ctctacagca	agctcaccgt	ggacaagagc	aggtggcagc	aggggaacgt	2340
cttctcatgc	tccgtgatgc	atgaggctct	gcacaaccac	tacacgcaga	agagcctctc	2400
cctgtctccg	ggtaaataaa	tcgatggcgc	gcc			2433

<210> 33

<211> 2475

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgA1 Hinge Humira

<400> 33

gctagcaagc	ttgttatcca	ccatggagac	agacacactc	ctgctatggg	tactgctgct	60
ctgggttcca	ggttccactg	gtgaccaggt	tcctcaact	ccacctacc	catctccctc	120
aactccacct	accccatctc	cctcatgctg	ccacgttaac	ggcggcggcg	gcagcgggtcc	180
cctgggtgtg	agagcggccc	agccggccga	catccagatg	accagagacc	ccagcagcct	240
gagcgccagc	gtgggcgaca	gagtgaccat	cacctgcaga	gccagccagg	gcatcagaaa	300
ctacctggcc	tggtaccagc	agaagcccgg	caaggccccc	aagctgctga	tctacgccgc	360
cagcaccctg	cagagcggcg	tgcccagcag	attcagcggc	agcggcagcg	gcaccgactt	420
caccctgacc	atcagcagcc	tgcagcccga	ggacgtggcc	acctactact	gccagagata	480
caacagagcc	ccctacacct	tcggccaggg	caccaagggtg	gagatcaaga	gaactgtggc	540
tgcaccatct	gtcttcatct	tcccgccatc	tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc	600

tggtgtgtgc	ctgctgaata	acttctatcc	cagagaggcc	aaagtacagt	ggaaggtgga	660
taacgccctc	caatcgggta	actcccagga	gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag	720
cacctacagc	ctcagcagca	ccctgacgct	gagcaaagca	gactacgaga	aacacaaact	780
ctacgcctgc	gaagtcaccc	atcagggcct	gagctcgccc	gtcacaaga	gcttcaacag	840
gggagagtgc	ctcgagcgag	caaaacgagc	accagtaaaa	caaacactaa	acttcgacct	900
actaaaacta	gcaggagacg	tagaatcaaa	cccaggacca	gccacaacca	tggagacaga	960
cacactcctg	ctatgggtac	tgctgctctg	ggttccaggt	tccactgggtg	acgagcccaa	1020
atcttgtgac	aaaactcaca	catgcccacc	gtgcccaggc	ggccgcggcg	gcggcggcag	1080
cgggtcccctg	ggtgtgagaa	gatctgaggt	gcagctgggtg	gagagcggcg	gcggcctggt	1140
gcagcccggc	agaagcctga	gactgagctg	cgccgccagc	ggcttcacct	tcgacgacta	1200
cgccatgcac	tgggtgagac	aggcccccg	caagggcctg	gagtgggtga	gcgccatcac	1260
ctggaacagc	ggccacatcg	actacgccga	cagcgtggag	ggcagattca	ccatcagcag	1320
agacaacgcc	aagaacagcc	tgtacctgca	gatgaacagc	ctgagagccg	aggacaccgc	1380
cgtgtactac	tgcgccaagg	tgagctacct	gagcacccgc	agcagcctgg	actactgggg	1440
ccagggcacc	ctggtgaccg	tgagcagcgc	ctccaccaag	ggaccatcgg	tcttccccct	1500
ggcacctcc	tccaagagca	cctctggggg	cacagcggcc	ctgggctgcc	tggtcaagga	1560
ctacttcccc	gaaccggtga	cgggtgctgtg	gaactcaggc	gccctgacca	gcggcgtgca	1620
caccttcccc	gctgtcctac	agtcctcagg	actctactcc	ctcagcagcg	tggtgaccgt	1680
gccctccagc	agcttgggca	cccagaccta	catctgcaac	gtgaatcaca	agcccagcaa	1740
caccaaggtc	gacaagaaag	ttgagcccaa	atcttgtgac	aaaactcaca	catgcccacc	1800
gtgccagca	cctgaactcc	tggggggacc	gtcagtcttc	ctcttcccc	caaaacccaa	1860
ggacaccctc	atgatctccc	ggaccctga	ggtcacatgc	gtgggtgggtg	acgtgagcca	1920
cgaagaccct	gaggtcaagt	tcaactggta	cgtggacggc	gtggaggtgc	ataatgccaa	1980
gacaaagccg	cgaggaggagc	agtacaacag	cacgtaccgg	gtggtcagcg	tcctcaccgt	2040
cctgcaccag	gactgggtga	atggcaagga	gtacaagtgc	aaggtctcca	acaagccct	2100
cccagcccc	atcgagaaaa	ccatctccaa	agccaaagg	cagccccgag	aaccacaggt	2160
gtacaccctg	ccccatccc	gggatgagct	gaccaagaac	caggtcagcc	tgacctgcct	2220
ggtcaaaggc	ttctatccca	gcgacatcgc	cgtggagtgg	gagagcaatg	ggcagccgga	2280
gaacaactac	aagaccacgc	ctcccgtgct	ggactccgac	ggctccttct	tcctctacag	2340
caagctcacc	gtggacaaga	gcaggtggca	gcaggggaac	gtcttctcat	gctccgtgat	2400
gcatgaggct	ctgcacaacc	actacacgca	gaagagcctc	tccctgtctc	cgggtaaata	2460
aatcgatggc	gcgcc					2475

<210> 34
<211> 2420
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IgA2 Hinge Humira

<400> 34
gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct 60
ctgggttcca ggttccactg gtgaccaggt tccccacct ccccatgct gccacgttaa 120
cggcggcggc ggcagcggtc ccctgggtgt gagagcggcc cagccggccg acatccagat 180
gaccagagc cccagcagcc tgagcgccag cgtggggcag agagtgacca tcacctgcag 240
agccagccag ggcacagaa actacctggc ctggtaccag cagaagcccg gcaaggcccc 300
caagctgctg atctacgccg ccagcacct gcagagcggc gtgccagca gattcagcgg 360
cagcggcagc ggcaccgact tcacctgac catcagcagc ctgcagcccg aggacgtggc 420
cacctactac tgccagagat acaacagagc cccctacacc ttcggccagg gcaccaaggt 480
ggagatcaag agaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac tccccgccat ctgatgagca 540
gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc 600
caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac 660
agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc 720
agactacgag aaacacaaac tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc 780
cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg cctcagcga gcaaacgag caccagtaaa 840
acaaacacta aacttcgacc tactaaaact agcaggagac gtagaatcaa acccaggacc 900
agccacaacc atggagacag acacactcct gctatggtac tgctgctctg gggtccaggt 960
tccactggtg acccagttcc cccacctccc ccatgctgcc acggcggccg cggcggcggc 1020
ggcagcggtc ccctgggtgt gagaagatct gaggtgcagc tgggtggagag cggcggcggc 1080
ctggtgcagc ccggcagaag cctgagactg agctgcgccg ccagcggtt caccttcgac 1140
gactacgcca tgactgggt gagacaggcc cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc 1200
atcacctgga acagcggcca catcgactac gccgacagcg tggagggcag attcaccatc 1260
agcagagaca acgccaagaa cagcctgtac ctgcagatga acagcctgag agccgaggac 1320
accgccgtgt actactgcgc caaggtgagc tacctgagca ccgccagcag cctggactac 1380
tggggccagg gcacctggt gaccgtgagc agcgcctcca ccaagggacc atcggctctc 1440
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 1500
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcct gaccagcggc 1560
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 1620

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	1680
agcaacacca aggtcgacaa gaaagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	1740
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	1800
ccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgagggtca catgcgtggt ggtggacgtg	1860
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcggtgga ggtgcataat	1920
gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgggtggt cagcgtcctc	1980
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	2040
gccctcccag ccccatcgaa gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	2100
caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc	2160
tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	2220
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	2280
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	2340
gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	2400
aaataaatcg atggcgcgcc	2420

<210> 35

<211> 2465

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG1 Hinge Panitumumab

<400> 35

gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
ctgggttcca ggttccactg gtgacgagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc	120
accgtgcccga gttaacggcg gcggcggcag cgggtcccctg ggtgtgagag cggcccagcc	180
ggcgatattg tgatgaccca gagcccgtg agcctgccgg tgaccccagg cgaaccggcg	240
tcgattagct gccgcagctc gcagaacatc gtgcataata acggcattac ctatctggaa	300
tggtatctgc agaaaccggg ccaaagcccg cagctgttaa ttataaagt gagcgatcgc	360
tttagcggcg tgccggatcg cttttcgggc agcggtagtg gcaccgattt tacgctgaaa	420
attagccgcy tggaagcgga ggatgttggc gtgtattact gctttcaggg cagccatatc	480
ccgccaacct ttggccaagg caccaaagtg gaaattaaac gcgcgcggac tgtggctgca	540
ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat gagcagttga aatctggaac tgctctgtt	600
gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac	660
gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc	720
tacagcctca gcagcacctt gacgctgagc aaagcagact acgagaaaca caaactctac	780

gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc tcgcccgtca caaagagctt caacagggga	840
gagtgcctcg agcgagcaaa acgagcacca gtaaaacaaa cactaaactt cgacctacta	900
aaactagcag gagacgtaga atcaaacca ggaccagcca caaccatgga gacagacaca	960
ctcctgctat gggtagctgt gctctgggtt ccagggtcca ctggtgacga gcccaaattt	1020
tgtgacaaaa ctacacatg cccaccgtgc ccaggcggcc gcggcggcgg cggcagcggg	1080
cccctgggtg tgagaagatc tcagggtgcaa ctggttcaga gcggcggcgg agtgaaaaag	1140
ccgggcgcgt cggttaaagt gagctgcaaa gcctcaggct atacctttac gagctactgg	1200
atgcattggg tgcgccaggc cccgggtcag ggcctggaat ggatgggtaa ctttatccg	1260
ggcagcggtg gcaccaacta tgcggaaaaa tttaagaacc gcgtgaccat gacgcgtgat	1320
accagcattt cgacggccta tatggaactg agccgcctgc gtagcgatga caccgccgtg	1380
tattactgcg cgcgcagtgg cgggtccgtat ttttcgatt actggggcca gggtagctg	1440
gttaccgtga gctcggcctc caccaaggga ccatcggctt tccccctggc accctcctcc	1500
aagagcacct ctggggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa	1560
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggt	1620
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc	1680
ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac	1740
aagagagttg tcgacgagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca	1800
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	1860
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	1920
cctgaggcca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	1980
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	2040
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctt ccaacaaagc cctcccagcc	2100
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	2160
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggcca gcctgacctg cctggtcaaa	2220
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	2280
tacaagacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcaagctc	2340
accgtggaca agagcagggt gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag	2400
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ccccgggtaa aatcgatggc	2460
gcgcc	2465

<210> 36

<211> 2439

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG1 Hinge Prolia

<400> 36

gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
ctggggttcca ggttccactg gtgacgagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc	120
accgtgcccc gttaacggcg gcggcggcag cgggtcccctg ggtgtgagag cggcccagcc	180
ggccgaaatt gtgttgacgc agtctccagg caccctgtct ttgtctccag gggaaagagc	240
caccctctcc tgtagggcca gtcagagtgt tcgcggcagg tacttagcct ggtaccagca	300
gaaacctggc caggctccca ggctcctcat ctatggtgca tccagcaggg cactggcat	360
cccagacagg ttcagtggca gtgggtcttg gacagacttc actctacca tcagcagact	420
ggagcctgaa gatattgacg tgttttactg tcagcagtat ggtagttcac ctcgacggtt	480
cggccaaggg accaaggtgg aatcaaacg aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt	540
cccgccatct gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa	600
cttctatccc agagaggcca aagtacagtg gaagggtgat aacgccctcc aatcgggtaa	660
ctcccaggag agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac	720
cctgacgctg agcaaagcag actacgagaa acacaaactc tacgcctgcg aagtcaccca	780
tcagggcctg agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgcc tcgagcgagc	840
aaaacgagca ccagtaaaac aaacactaaa cttcgaccta ctaaaactag caggagacgt	900
agaatcaaac ccaggaccag ccacaaccat ggagacagac acactcctgc tatgggtact	960
gctgctctgg gttccagggt ccactggtga cgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac	1020
atgccaccg tgcccaggcg gccgcggcgg cggcggcagc ggtcccctgg gtgtgagaag	1080
atctgaagtg aagctggagg agtctggagg aggcttggtg caacctggag gatccatgaa	1140
actctcctgt gttgcctctg gattcatttt cagtaaccac tggatgaact ggggtccgcca	1200
gtctccagag aaggggcttg agtgggttgc tgaaattaga tcaaaatcta ttaattctgc	1260
aacacattat gcggagtctg tgaaaggag gttcaccatc tcaagagatg attccaaaag	1320
tgctgtctac ctgcaaatga ccgacttaag aactgaagac actggcgttt attactgttc	1380
caggaattac tacggtagta cctacgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc	1440
ctcagcctcc accaagggcc catcgggtctt cccctggca cctcctcca agagcacctc	1500
tgggggcaca gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt	1560
gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc	1620
ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca	1680
gacctacatc tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggctcgaca agacagttga	1740
gcgcaaattg tgtgtcgagt gccaccctg cccagcacca cctgtggcag gaccgtcagt	1800

cttcctcttc	ccccaaaac	ccaaggacac	cctcatgata	tcccggaccc	ctgaggtcac	1860
gtgctgtgtg	gtggacgtga	gccacgaaga	ccccgaggtc	cagttcaact	ggtacgtgga	1920
cggcgtggag	gtgcataatg	ccaagacaaa	gccacgggag	gagcagttca	acagcacgtt	1980
ccgtgtggtc	agcgtcctca	ccgtcgtgca	ccaggactgg	ctgaacggca	aggagtacaa	2040
gtgcaaggtc	tccaacaaag	gcctcccagc	ccccatcgag	aaaaccatct	ccaaaaccaa	2100
agggcagccc	cgagaaccac	aggtgtacac	cctgccccca	tcccgggagg	agatgaccac	2160
gaaccaggtc	agcctgacct	gcctggtcaa	aggctttctac	cccagcgaca	tcgccgtgga	2220
gtgggagagc	aatgggcagc	cggagaacaa	ctacaagacc	acacctcca	tgctggactc	2280
cgacggctcc	ttcttctct	acagcaagct	caccgtggac	aagagcaggt	ggcagcaggg	2340
gaacgtcttc	tcattgctccg	tgatgcatga	ggctctgcac	aaccactaca	cacagaagag	2400
cctctccctg	tctccgggta	aataaatcga	tggcgcgcc			2439

<210> 37

<211> 2421

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG2 Hinge Prolia

<400> 37

gctagcaagc	ttgttatcca	ccatggagac	agacacactc	ctgctatggg	tactgctgct	60
ctgggttcca	ggttccactg	gtgacgagcg	caaattgtgt	gtcgagtgcc	caccgtgccc	120
agttaacggc	ggcggcggca	gcggtcccct	gggtgtgaga	gcggcccagc	cggccgaaat	180
tgtgttgacg	cagtctccag	gcaccctgtc	tttgtctcca	ggggaaagag	ccaccctctc	240
ctgtagggcc	agtcagagtg	ttcgcggcag	gtacttagcc	tggtaccagc	agaaacctgg	300
ccaggctccc	aggctcctca	tctatggtgc	atccagcagg	gccactggca	tcccagacag	360
gttcagtggc	agtgggtctg	ggacagactt	cactctcacc	atcagcagac	tggagcctga	420
agattttgca	gtgttttact	gtcagcagta	tggtagtcca	cctcggacgt	tcggccaagg	480
gaccaagggtg	gaaatcaaac	gaactgtggc	tgcaccatct	gtcttcatct	tcccgccatc	540
tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc	tggtgtgtgc	ctgctgaata	acttctatcc	600
cagagaggcc	aaagtacagt	ggaagggtga	taacgccctc	caatcgggta	actcccagga	660
gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag	cacctacagc	ctcagcagca	ccctgacgct	720
gagcaaagca	gactacgaga	aacacaaact	ctacgcctgc	gaagtcaccc	atcagggcct	780
gagctcgccc	gtcacaaaga	gcttcaacag	gggagagtgc	ctcgagcgag	caaaacgagc	840
accagtaaaa	caaacactaa	acttcgacct	actaaaacta	gcaggagacg	tagaatcaaa	900
cccaggacca	gccacaacca	tggagacaga	cacactcctg	ctatgggtac	tgctgctctg	960

ggttccaggt tccactggtg acgagcgcaa atgttgtgtc gagtgccac cgtgccagg	1020
cggccgcggc ggcggcgga gcggtcccct ggggtgtgaga agatctgaag tgaagctgga	1080
ggagtctgga ggaggcttgg tgcaacctgg aggatccatg aaactctcct gtgttgccctc	1140
tggattcatt ttcagtaacc actggatgaa ctgggtccgc cagtctccag agaaggggct	1200
tgagtgggtt gctgaaatta gatcaaaatc tattaattct gcaacacatt atgcggagtc	1260
tgtgaaaggg aggttcacca tctcaagaga tgattccaaa agtgctgtct acctgcaaat	1320
gaccgactta agaactgaag aactggcgt ttattactgt tccaggaatt actacggtag	1380
tacctacgac tactggggcc aaggcaccac tctcacagtc tcctcagcct ccaccaaggg	1440
cccatcggtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct	1500
gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc	1560
cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct	1620
cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt	1680
gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtcga caagacagtt gagcgcaaat gttgtgtcga	1740
gtgccaccg tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca gtcttctct tcccccaaa	1800
acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acgtgcgtgg tgggtggacgt	1860
gagccacgaa gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa	1920
tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct	1980
caccgtcgtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa	2040
aggcctcca gccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc	2100
acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac	2160
ctgcctggtc aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca	2220
gccggagaac aactacaaga ccacacctcc catgctggac tccgacggct ccttcttctc	2280
ctacagcaag ctaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc	2340
cgtgatgcat gaggtcttgc acaaccacta cacacagaag agcctctccc tgtctccggg	2400
taaataaatc gatggcgcgc c	2421

<210> 38

<211> 2759

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG3 Hinge Prolia

<400> 38

gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
---	----

ctgggttcca ggttcactg gtgacgagct caaaacccca cttggtgaca caactcacac	120
--	-----

atgccacg	tgcccagagc	ccaaatcttg	tgacacacct	cccccg	tgcc	cacggtgccc	180
agagccaaa	tcttgtgaca	cacctcccc	atgccacg	tgcccagagc	ccaaatcttg		240
tgacacacct	cccccg	tgcc	caaggtgccc	agttaacggc	ggcggcggca	gcggtcccct	300
gggtgtgaga	gcggcccagc	cggccgaaat	tgtgttgacg	cagtctccag	gcaccctgtc		360
tttgtctcca	ggggaaagag	ccaccctctc	ctgtagggcc	agtcagagtg	ttcgcggcag		420
gtacttagcc	tggtaccagc	agaaacctgg	ccaggctccc	aggctcctca	tctatggtgc		480
atccagcagg	gccactggca	tcccagacag	gttcagtggc	agtgggtctg	ggacagac	tt	540
cactctcacc	atcagcagac	tggagcctga	agattttgca	gtgttttact	gtcagcagta		600
tggtagtcca	cctcggacgt	tcggccaagg	gaccaaggtg	gaaatcaa	gaactgtggc		660
tgcaccatct	gtcttcatct	tcccgccatc	tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc		720
tgttgtgtgc	ctgctgaata	acttctatcc	cagagaggcc	aaagtacagt	ggaaggtgga		780
taacgcctc	caatcgggta	actcccagga	gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag		840
cacctacagc	ctcagcagca	ccctgacgct	gagcaaagca	gactacgaga	aacacaaact		900
ctacgcctgc	gaagtcaccc	atcagggcct	gagctcgccc	gtcacaaaga	gcttcaacag		960
gggagagtgc	ctcagcagcag	caaaacgagc	accagtaaaa	caaacactaa	acttcgacct		1020
actaaaacta	gcaggagacg	tagaatcaaa	cccaggacca	gccacaacca	tggagacaga		1080
cacactcctg	ctatgggtac	tgctgctctg	ggttccaggt	tccactgggtg	acgagctcaa		1140
aacccactt	ggtgacacaa	ctcacacatg	cccacggtgc	ccagagccca	aatcttgtga		1200
cacacctccc	ccgtgcccac	ggtgcccaga	gcccacatct	tgtgacacac	ctcccccatg		1260
cccacggtgc	ccagagccca	aatcttgtga	cacacctccc	ccgtgcccac	ggtgcccagg		1320
cggccgcggc	ggcggcggca	gcggtcccct	gggtgtgaga	agatctgaag	tgaagctgga		1380
ggagtctgga	ggaggcttgg	tgcaacctgg	aggatccatg	aaactctcct	gtgttgccctc		1440
tggattcatt	ttcagtaacc	actggatgaa	ctgggtccgc	cagtctccag	agaaggggct		1500
tgagtgggtt	gctgaaatta	gatcaaaatc	tattaattct	gcaacacatt	atgcggagtc		1560
tgtgaaaggg	aggttcacca	tctcaagaga	tgattccaaa	agtgtgtgtct	acctgcaaat		1620
gaccgactta	agaactgaag	acactggcgt	ttattactgt	tccaggaatt	actacggtag		1680
tacctacgac	tactggggcc	aaggcaccac	tctcacagtc	tcctcagcct	ccaccaaggg		1740
cccatcggtc	ttccccctgg	caccctcctc	caagagcacc	tctgggggca	cagcggccct		1800
gggctgcctg	gtcaaggact	acttccccga	accggtgacg	gtgtcgtgga	actcaggcgc		1860
cctgaccagc	ggcgtgcaca	ccttcccggc	tgtcctacag	tcctcaggac	tctactccct		1920
cagcagcgtg	gtgaccgtgc	cctccagcag	cttgggcacc	cagacctaca	tctgcaacgt		1980
gaatcacaag	cccagcaaca	ccaaggtcga	caagacagtt	gagcgcaaat	gttgtgtcga		2040

gtgcccaccg	tgcccagcac	cacctgtggc	aggaccgtca	gtcttctctt	tcccccaaa	2100
acccaaggac	accctcatga	tctcccggac	ccctgaggtc	acgtgcgtgg	tggtggacgt	2160
gagccacgaa	gaccccgagg	tccagttcaa	ctggtacgtg	gacggcgtgg	aggtgcataa	2220
tgccaagaca	aagccacggg	aggagcagtt	caacagcacg	ttccgtgtgg	tcagcgtcct	2280
caccgtcgtg	caccaggact	ggctgaacgg	caaggagtac	aagtgcaagg	tctccaacaa	2340
aggcctccca	gccccatcg	agaaaaccat	ctccaaaacc	aaagggcagc	cccgagaacc	2400
acaggtgtac	accctgcccc	catcccggga	ggagatgacc	aagaaccagg	tcagcctgac	2460
ctgcctggtc	aaaggcttct	accccagcga	catcgccgtg	gagtgggaga	gcaatgggca	2520
gccggagaac	aactacaaga	ccacacctcc	catgctggac	tccgacggct	ccttcttctt	2580
ctacagcaag	ctcaccgtgg	acaagagcag	gtggcagcag	gggaacgtct	tctcatgctc	2640
cgtgatgcat	gaggctctgc	acaaccacta	cacacagaag	agcctctccc	tgtctccggg	2700
taaataaaca	cgcagaagag	cctctccctg	tctccgggta	aataaatcga	tggcgcgcc	2759

<210> 39

<211> 2421

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG4 Hinge Prolia

<400> 39

gctagcaagc	ttgttatcca	ccatggagac	agacacactc	ctgctatggg	tactgctgct	60
ctgggttcca	ggttccactg	gtgacgagtc	caaatatggt	cccccatgcc	catcatgccc	120
agttaacggc	ggcggcggca	gcggtcccct	gggtgtgaga	gcggcccagc	cggccgaaat	180
tgtgttgacg	cagtctccag	gcaccctgtc	tttgtctcca	ggggaaagag	ccaccctctc	240
ctgtagggcc	agtcagagtg	ttcgcggcag	gtacttagcc	tggtaccagc	agaaacctgg	300
ccaggctccc	aggctcctca	tctatggtgc	atccagcagg	gccactggca	tcccagacag	360
gttcagtggc	agtgggtctg	ggacagactt	cactctcacc	atcagcagac	tggagcctga	420
agattttgca	gtgttttact	gtcagcagta	tggtagtcca	cctcggacgt	tcggccaagg	480
gaccaaggtg	gaaatcaaac	gaactgtggc	tgcaccatct	gtcttcatct	tcccgccatc	540
tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc	tgttgtgtgc	ctgctgaata	acttctatcc	600
cagagaggcc	aaagtacagt	ggaaggtgga	taacgccctc	caatcgggta	actcccagga	660
gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag	cacctacagc	ctcagcagca	ccctgacgct	720
gagcaaagca	gactacgaga	aacacaaact	ctacgcctgc	gaagtcaccc	atcagggcct	780
gagctcgccc	gtcacaaaga	gcttcaacag	gggagagtgc	ctcgagcgag	caaaacgagc	840
accagtaaaa	caaacactaa	acttcgacct	actaaaacta	gcaggagacg	tagaatcaaa	900

cccaggacca gccacaacca tggagacaga cacactcctg ctatgggtac tgctgctctg	960
ggttccaggt tccactggtg acgagtccaa atatgggtccc ccatgcccacat catgcccagg	1020
cggccgcggc ggccggcgga gcggtcccct ggggtgtgaga agatctgaag tgaagctgga	1080
ggagtctgga ggaggcttgg tgcaacctgg aggatccatg aaactctcct gtgttgccctc	1140
tggattcatt ttcagtaacc actggatgaa ctgggtccgc cagtctccag agaaggggct	1200
tgagtggggt gctgaaatta gatcaaaatc tattaattct gcaacacatt atgcggagtc	1260
tgtgaaaggg aggttcacca tctcaagaga tgattccaaa agtgctgtct acctgcaaat	1320
gaccgactta agaactgaag aactggcgt ttattactgt tccaggaatt actacggtag	1380
tacctacgac tactggggcc aaggcaccac tctcacagtc tcctcagcct ccaccaaggg	1440
cccatcggtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct	1500
gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc	1560
cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct	1620
cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt	1680
gaatcacaa cccagcaaca ccaaggtcga caagacagtt gagcgcaaatt gttgtgtcga	1740
gtgccaccg tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca gtcttctct tcccccaaa	1800
accaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acgtgcgtgg tggtagcgt	1860
gagccacgaa gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa	1920
tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct	1980
caccgtcgtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa	2040
aggcctcca gccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc	2100
acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac	2160
ctgcctggtc aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gagggggaga gcaatgggca	2220
gccggagaac aactacaaga ccacacctcc catgctggac tccgacggct ccttcttct	2280
ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaaacgtct tctcatgctc	2340
cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacacagaag agcctctccc tgtctccggg	2400
taaataaatc gatggcgcgc c	2421

<210> 40

<211> 2463

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgA1 Hinge Prolia

<400> 40

gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
---	----

ctggggttcca ggttccactg gtgacccagt tccctcaact ccacctaccc catctccctc	120
aactccacct accccatctc cctcatgctg ccacgttaac ggcggcgggcg gcagcgggtcc	180
cctgggtgtg agagcggccc agccggccga aatttgtgtg acgcagtctc caggcacctt	240
gtctttgtct ccaggggaaa gagccaccct ctctgtagg gccagtcaga gtgttcgcgg	300
caggtactta gcctggtacc agcagaaacc tggccaggct cccagggtcc tcatctatgg	360
tgcattcagc agggccactg gcatcccaga caggttcagt ggcagtgggt ctgggacaga	420
cttcactctc accatcagca gactggagcc tgaagatttt gcagtgtttt actgtcagca	480
gtatggtagt tcacctcgga cgttcggcca agggaccaag gtggaaatca aacgaactgt	540
ggctgcacca tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc	600
ctctgttgtg tgctgtctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt	660
ggataacgcc ctccaatcgg gtaactcca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga	720
cagcacctac agcctcagca gcacctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa	780
actctacgcc tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacia agagcttcaa	840
caggggagag tgcctcgagc gagcaaaacg agcaccagta aaacaaacac taaacttcga	900
cctactaaaa ctagcaggag acgtagaatc aaaccagga ccagccacia ccatggagac	960
agacacactc ctgctatggg tactgtctgt ctggggttcca ggttccactg gtgacgagcc	1020
caaatcttgt gacaaaactc acacatgcc accgtgccca ggcggcccg cgggcgggcg	1080
cagcgggtccc ctgggtgtga gaagatctga agtgaagctg gaggagtctg gaggaggctt	1140
ggtgcaacct ggaggatcca tgaaactctc ctgtgttgcc tctggattca ttttcagtaa	1200
ccactggatg aactgggtcc gccagtctcc agagaagggg cttgagtggg ttgctgaaat	1260
tagatcaaaa tctattaatt ctgcaacaca ttatgcggag tctgtgaaag ggaggttcac	1320
catctcaaga gatgattcca aaagtgtgt ctacctgcaa atgaccgact taagaactga	1380
agacactggc gtttattact gttccaggaa ttactacggt agtacctacg actactgggg	1440
ccaaggcacc actctcacag tctcctcagc ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct	1500
ggcacctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga	1560
ctacttcccc gaaccggtga cgggtgtctg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca	1620
caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt	1680
gccctccagc agcttgggca cccagacct catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa	1740
caccaaggtc gacaagacag ttgagcgcaa atgttgtgtc gagtgccac cgtgccagc	1800
accacctgtg gcaggaccgt cagtcttcct cttccccca aaaccaagg acaccctcat	1860
gatctcccg acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacccga	1920
ggtccagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccacg	1980

ggaggagcag	ttcaacagca	cgttccgtgt	ggtcagcgtc	ctcaccgtcg	tgcaccagga	2040
ctggctgaac	ggcaaggagt	acaagtgcaa	ggtctccaac	aaaggcctcc	cagcccccat	2100
cgagaaaacc	atctccaaaa	ccaaagggca	gccccgagaa	ccacaggtgt	acaccctgcc	2160
cccatcccgg	gaggagatga	ccaagaacca	ggtcagcctg	acctgcctgg	tcaaaggctt	2220
ctaccccagc	gacatcgccg	tggagtggga	gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	2280
gaccacacct	cccatgctgg	actccgacgg	ctccttcttc	ctctacagca	agctcaccgt	2340
ggacaagagc	aggtggcagc	aggggaacgt	cttctcatgc	tccgtgatgc	atgaggctct	2400
gcacaaccac	tacacacaga	agagcctctc	cctgtctccg	ggtaaataaa	tcgatggcgc	2460
gcc						2463

<210> 41

<211> 2409

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgA2 Hinge Prolia

<400> 41

gctagcaagc	ttgttatcca	ccatggagac	agacacactc	ctgctatggg	tactgctgct	60
ctgggttcca	ggttccactg	gtgaccaggt	tccccacct	cccccatgct	gccacgttaa	120
cggcggcgcc	ggcagcggtc	ccctgggtgt	gagagcggcc	cagccggccg	aaattgtgtt	180
gacgcagtct	ccaggcaccc	tgtctttgtc	tccaggggaa	agagccaccc	tctcctgtag	240
ggccagtcag	agtgttcgcg	gcaggctactt	agcctggtac	cagcagaaac	ctggccaggc	300
tcccaggctc	ctcatctatg	gtgcatccag	cagggccact	ggcatcccag	acaggttcag	360
tggcagtggg	tctgggacag	acttcactct	caccatcagc	agactggagc	ctgaagattt	420
tgcagtgttt	tactgtcagc	agtatggtag	ttcacctcgg	acgttcggcc	aagggaccaa	480
ggttgaaatc	aaacgaactg	tggctgcacc	atctgtcttc	atcttcccgc	catctgatga	540
gcagttgaaa	tctggaactg	cctctgttgt	gtgcctgctg	aataacttct	atcccagaga	600
ggccaaagta	cagtggaagg	tggataacgc	cctccaatcg	ggtaactccc	aggagagtgt	660
cacagagcag	gacagcaagg	acagcaccta	cagcctcagc	agcaccctga	cgctgagcaa	720
agcagactac	gagaaacaca	aactctacgc	ctgcgaagtc	acccatcagg	gcctgagctc	780
gcccgtcaca	aagagcttca	acaggggaga	gtgcctcgag	cgagcaaaac	gagcaccagt	840
aaaacaaaca	ctaaacttcg	acctactaaa	actagcagga	gacgtagaat	caaaccacag	900
accagccaca	accatggaga	cagacacact	cctgctatgg	gtactgctgc	tctgggttcc	960
aggttccact	ggtgaccag	ttccccacc	tcccccatgc	tgccacggcg	gccgcggcgg	1020
cggcggcagc	ggtcccctgg	gtgtgagaag	atctgaagtg	aagctggagg	agtctggagg	1080

aggcttgggtg caacctggag gatccatgaa actctcctgt gttgcctctg gattcatttt	1140
cagtaaccac tggatgaact ggggtccgcca gtctccagag aaggggcttg agtgggttgc	1200
tgaaattaga tcaaaatcta ttaattctgc aacacattat gcggagtctg tgaaagggag	1260
gttcaccatc tcaagagatg attccaaaag tgctgtctac ctgcaaatga ccgacttaag	1320
aactgaagac actggcggtt attactgttc caggaattac tacggtagta cctacgacta	1380
ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcagcctcc accaagggcc catcggtctt	1440
ccccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca gcggccctgg gctgcctggt	1500
caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg	1560
cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt	1620
gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc tgcaacgtga atcacaagcc	1680
cagcaacacc aaggtcgaca agacagttga gcgcaaatgt tgtgtcgagt gcccaccgtg	1740
cccagcacca cctgtggcag gaccgtcagt cttcctcttc ccccaaaaac ccaaggacac	1800
cctcatgata tcccggaccc ctgaggtcac gtgctgggtg gtggacgtga gccacgaaga	1860
ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa	1920
gccacgggag gagcagttca acagcacgtt ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcgtgca	1980
ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaaag gcctcccagc	2040
ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac	2100
cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa	2160
aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa	2220
ctacaagacc acacctcca tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct	2280
caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga	2340
ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg tctccgggta aataaatcga	2400
tggcgcgcc	2409

<210> 42

<211> 2419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG1 Hinge Raptiva

<400> 42

aagcttggtta tccacatgg agacagacac actcctgcta tgggtactgc tgctctgggt	60
tccaggttcc actggtgacg agcccaaata ttgtgacaaa actcacacat gccaccgtg	120
cccagttaac ggcggcggcg gcagcccctt cagagcggcc cagccggccg acatccagat	180
gaccagagc cccagcagcc tgagcgccag cgtgggcgac agagtgacca tcacctgcag	240

agccagcaag	accatcagca	agtacctggc	ctggtaccag	cagaagcccg	gcaaggcccc	300
caagctgctg	atctacagcg	gcagcacctt	gcagagcggc	gtgcccagca	gattcagcgg	360
cagcggcagc	ggcaccgact	tcaccctgac	catcagcagc	ctgcagcccg	aggacttcgc	420
cacctactac	tgccagcagc	acaacgagta	ccccctgacc	ttcggccagg	gcaccaaggt	480
ggagatcaag	agaactgtgg	ctgcaccatc	tgtcttcac	ttcccgccat	ctgatgagca	540
gttgaaatct	ggaactgcct	ctgttgtgtg	cctgctgaat	aacttctatc	ccagagaggc	600
caaagtacag	tggaaggtgg	ataacgcctt	ccaatcgggt	aactcccagg	agagtgtcac	660
agagcaggac	agcaaggaca	gcacctacag	cctcagcagc	accctgacgc	tgagcaaagc	720
agactacgag	aaacacaaac	tctacgcctg	cgaagtcacc	catcagggcc	tgagctcgcc	780
cgtcacaaag	agcttcaaca	ggggagagtg	cctcgagcga	gcaaaacgag	caccagtaaa	840
acaaacacta	aacttcgacc	tactaaaact	agcaggagac	gtagaatcaa	accaggacc	900
agccacaacc	atggagacag	acacactcct	gctatgggta	ctgctgctct	gggttccagg	960
ttccactggg	gacgagccca	aatcttgtga	caaaactcac	acatgcccac	cgtgcccagg	1020
cggccgcggc	ggcggcggca	gccccttcag	aagatctgag	gtgcagctgg	tggagagcgg	1080
cggcggcctg	gtgcagcccg	gcggcagcct	gagactgagc	tgcgccgcca	gcggctacag	1140
cttcaccggc	actggatga	actgggtgag	acaggccccc	ggcaagggcc	tggagtgggt	1200
gggcatgatc	caccccagcg	acagcgagac	cagatacaac	cagaagttca	aggacagatt	1260
caccatcagc	gtggacaaga	gcaagaacac	cctgtacctg	cagatgaaca	gcctgagagc	1320
cgaggacacc	gccgtgtact	actgcgccag	aggcatctac	ttctacggca	ccacctactt	1380
cgactactgg	ggccagggca	ccctggtgac	cgtctcctca	gcctccacca	agggaccatc	1440
ggtcttcccc	ctggcacctt	cctccaagag	cacctctggg	ggcacagcgg	ccctgggctg	1500
cctggtcaag	gactacttcc	ccgaaccggt	gacggtgtcg	tggaactcag	gcgccctgac	1560
cagcggcgtg	cacaccttcc	cggctgtcct	acagtcctca	ggactctact	ccctcagcag	1620
cgtggtgacc	gtgccctcca	gcagcttggg	cacccagacc	tacatctgca	acgtgaatca	1680
caagcccagc	aacaccaagg	tcgacaagaa	agttgagccc	aaatcttgtg	acaaaactca	1740
cacatgccc	ccgtgcccag	cacctgaact	cctgggggga	ccgtcagtct	tcctcttccc	1800
cccaaaacc	aaggacaccc	tcatgatctc	ccggaccctt	gaggtcacat	gcgtgggtgg	1860
ggacgtgagc	cacgaagacc	ctgaggtcaa	gttcaactgg	tacgtggacg	gcgtggaggt	1920
gcataatgcc	aagacaaagc	cgcgggagga	gcagtacaac	agcacgtacc	gggtggtcag	1980
cgtcctcacc	gtcctgcacc	aggactggct	gaatggcaag	gagtacaagt	gcaaggtctc	2040
caacaaagcc	ctcccagccc	ccatcgagaa	aaccatctcc	aaagccaaag	ggcagccccg	2100
agaaccacag	gtgtacaccc	tgcccccatc	ccgggatgag	ctgaccaaga	accaggctcag	2160

cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa	2220
tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt	2280
cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc	2340
atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc	2400
tccgggtaaa taaatcgat	2419

<210> 43

<211> 2448

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG1 Hinge Remicade

<400> 43

gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
ctgggttcca ggttccactg gtgacgagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc	120
accgtgcccga gttaacggcg gcggcggcag cggctcccctg ggtgtgagag cggcccagcc	180
ggccgacatc ttgctgactc agtctccagc catcctgtct gtgagtccag gagaaagagt	240
cagtttctcc tgcagggcca gtcagttcgt tggctcaagc atccactggg atcagcaaag	300
aacaaatggg tctccaaggc ttctcataaa gtatgcttct gagtctatgt ctgggatccc	360
ttccagggtt agtggcagtg gatcagggac agattttact cttagcatca aactgtgga	420
gtctgaagat attgcagatt attactgtca acaaagtcac agctggccat tcacgttcgg	480
ctcggggaca aatttggaag taaaacggac tgtggctgca ccatctgtct tcattctccc	540
gccatctgat gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt gtgtgcctgc tgaataactt	600
ctatcccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac gccctccaat cgggtaactc	660
ccaggagagt gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcacctt	720
gacgctgagc aaagcagact acgagaaaca caaactctac gcctgcgaag tcacccatca	780
gggcctgagc tcgcccgtca caaagagctt caacagggga gagtgcctcg agcgagcaaa	840
acgagcacca gtaaaacaaa cactaaactt cgacctacta aaactagcag gagacgtaga	900
atcaaaccba ggaccagcca caaccatgga gacagacaca ctctgtctat ggggtactgt	960
gctctgggtt ccagggttcca ctggtgacga gccc aaatct tgtgacaaaa ctacacatg	1020
cccaccgtgc ccaggcggcc gcggcggcgg cggcagcggg cccctgggtg tgagaagatc	1080
tgaagtgaag ctggaggagt ctggaggagg cttggtgcaa cctggaggat ccatgaaact	1140
ctcctgtgtt gcctctggat tcattttcag taaccactgg atgaactggg tccgccagtc	1200
tccagagaag gggcttgagt ggggttgctga aattagatca aaatctatta attctgcaac	1260
acattatgcg gagtctgtga aaggagggtt caccatctca agagatgatt ccaaaagtgc	1320

tgtctacctg	caaatgaccg	acttaagaac	tgaagacact	ggcgtttatt	actgtttccag	1380
gaattactac	ggtagtacct	acgactactg	gggccaaaggc	accactctca	cagtctcctc	1440
agcctccacc	aagggcccat	cggtcttccc	cctggcacc	tcctccaaga	gcacctctgg	1500
gggcacagcg	gccctgggct	gcctgggtcaa	ggactacttc	cccgaaccgg	tgacgggtgtc	1560
gtggaactca	ggcgccctga	ccagcggcgt	gcacaccttc	ccggctgtcc	tacagtcctc	1620
aggactctac	tcctcagca	gcgtgggtgac	cgtgccctcc	agcagcttgg	gcaccagac	1680
ctacatctgc	aacgtgaatc	acaagcccag	caacaccaag	gtcgacaaga	aagttgagcc	1740
caaatcttgt	gacaaaactc	acacatgccc	accgtgccca	gcacctgaac	tcctgggggg	1800
accgtcagtc	ttcctcttcc	ccccaaaacc	caaggacacc	ctcatgatct	cccggacccc	1860
tgaggtcaca	tgcgtgggtg	tggacgtgag	ccacgaagac	cctgaggtca	agttcaactg	1920
gtacgtggac	ggcgtggagg	tgcataatgc	caagacaaag	ccgcgggagg	agcagtacaa	1980
cagcacgtac	cgggtgggtca	gcgtcctcac	cgtcctgcac	caggactggc	tgaatggcaa	2040
ggagtacaag	tgcaaggtct	ccaacaaagc	cctcccagcc	cccatcgaga	aaaccatctc	2100
caaagccaaa	gggcagcccc	gagaaccaca	ggtgtacacc	ctgcccccat	cccgggatga	2160
gctgaccaag	aaccaggtca	gcctgacctg	cctgggtcaaa	ggcttctatc	ccagcgacat	2220
cgccgtggag	tgggagagca	atgggcagcc	ggagaacaac	tacaagacca	cgctcccgt	2280
gctggactcc	gacggctcct	tcttctctta	cagcaagctc	accgtggaca	agagcaggtg	2340
gcagcagggg	aacgtcttct	catgctccgt	gatgcatgag	gctctgcaca	accactacac	2400
gcagaagagc	ctctccctgt	ctccgggtaa	ataaatcgat	ggcgcgcc		2448

<210> 44

<211> 2430

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG2 Hinge Remicade

<400> 44

gctagcaagc	ttgttatcca	ccatggagac	agacacactc	ctgctatggg	tactgctgct	60
ctgggttcca	ggttccactg	gtgacgagcg	caaatgttgt	gtcgagtgcc	caccgtgccc	120
agttaacggc	ggcggcggca	gcggtcccct	gggtgtgaga	gcggcccagc	cggccgacat	180
cttgctgact	cagtctccag	ccatcctgtc	tgtgagtcca	ggagaaagag	tcagtttctc	240
ctgcagggcc	agtcagttcg	ttggctcaag	catccactgg	tatcagcaaa	gaacaaatgg	300
ttctccaagg	cttctcataa	agtatgcttc	tgagtctatg	tctgggatcc	cttccaggtt	360
tagtggcagt	ggatcagggg	cagattttac	tcttagcatc	aacactgtgg	agtctgaaga	420
tattgcagat	tattactgtc	aacaaagtca	tagctggcca	ttcacgttcg	gctcggggac	480

aaatttgga	gtaaaacgga	ctgtggctgc	accatctgtc	ttcatcttcc	cgccatctga	540
tgagcagttg	aaatctggaa	ctgcctctgt	tgtgtgcctg	ctgaataact	tctatcccag	600
agaggccaaa	gtacagtgga	aggtggataa	cgccctccaa	tcgggtaact	cccaggagag	660
tgtcacagag	caggacagca	aggacagcac	ctacagcctc	agcagcaccc	tgacgctgag	720
caaagcagac	tacgagaaac	acaaactcta	cgcttgcgaa	gtcacccatc	agggcctgag	780
ctcgcccgtc	acaaagagct	tcaacagggg	agagtgcctc	gagcgagcaa	aacgagcacc	840
agtaaaacaa	acactaaact	tcgacctact	aaaactagca	ggagacgtag	aatcaaacc	900
aggaccagcc	acaaccatgg	agacagacac	actcctgcta	tgggtactgc	tgctctgggt	960
tccaggttcc	actggtgacg	agcgcaaata	ttgtgtcgag	tgcccaccgt	gcccaggcgg	1020
ccgcggcggc	ggcggcagcg	gtcccttggg	tgtgagaaga	tctgaagtga	agctggagga	1080
gtctggagga	ggcttgggtg	aacctggagg	atccatgaaa	ctctcctgtg	ttgcctctgg	1140
attcattttc	agtaaccact	ggatgaactg	ggtccgccag	tctccagaga	aggggcttga	1200
gtgggttgct	gaaattagat	caaaatctat	taattctgca	acacattatg	cggagtctgt	1260
gaaagggagg	ttcaccatct	caagagatga	ttccaaaagt	gctgtctacc	tgcaaataac	1320
cgacttaaga	actgaagaca	ctggcgttta	ttactgttcc	aggaattact	acggtagtac	1380
ctacgactac	tggggccaag	gcaccactct	cacagtctcc	tcagcctcca	ccaagggccc	1440
atcggctctc	cccctggcac	cctcctccaa	gagcacctct	gggggcacag	cggccctggg	1500
ctgcctggtc	aaggactact	tccccgaacc	ggtgacggtg	tcgtggaact	caggcgccct	1560
gaccagcggc	gtgcacacct	tcccggctgt	cctacagtcc	tcaggactct	actccctcag	1620
cagcgtggtg	accgtgccct	ccagcagctt	gggcacccag	acctacatct	gcaacgtgaa	1680
tcacaagccc	agcaacacca	aggtcgacaa	gaaagttgag	cccaaatact	gtgacaaaac	1740
tcacacatgc	ccaccgtgcc	cagcacctga	actcctgggg	ggaccgtcag	tcttcctctt	1800
ccccccaaaa	cccaaggaca	ccctcatgat	ctcccgacc	cctgagggtca	catgcgtggt	1860
ggtggacgtg	agccacgaag	accctgaggt	caagttcaac	tggtagctgg	acggcgtgga	1920
ggtgcataat	gccaaagaca	agccgcggga	ggagcagtag	aacagcacgt	accgggtggt	1980
cagcgtcctc	accgtcctgc	accaggactg	gctgaatggc	aaggagtaca	agtgaagggt	2040
ctccaacaaa	gccctcccag	cccccatcga	gaaaaccatc	tccaaagcca	aagggcagcc	2100
ccgagaacca	caggtgtaca	ccctgcccc	atcccgggat	gagctgacca	agaaccaggt	2160
cagcctgacc	tgcttggtca	aaggcttcta	tcccagcgac	atcgccgtgg	agtgggagag	2220
caatgggcag	ccggagaaca	actacaagac	cacgcctccc	gtgctggact	ccgacggctc	2280
cttcttcctc	tacagcaagc	tcaccgtgga	caagagcagg	tggcagcagg	ggaacgtctt	2340
ctcatgctcc	gtgatgcatg	aggctctgca	caaccactac	acgcagaaga	gcctctccct	2400

gtctccgggt aaataaatcg atggcgcgcc

2430

<210> 45

<211> 3048

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG3 Hinge Remicade

<400> 45

gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
ctgggttcca gggtccactg gtgacgagct caaaacccca cttggtgaca caactcacac	120
atgcccacgg tgcccagagc ccaaattctt tgacacacct ccccggtgcc cacggtgccc	180
agagcccaaa tcttgtgaca cacctcccc atgcccacgg tgcccagagc ccaaattctt	240
tgacacacct ccccggtgcc caagggtgcc agttaacggc ggcgggcgga gcggtccct	300
gggtgtgaga gcggcccagc cggccgacat cttgtgact cagtctccag ccatactgtc	360
tgtgagtcca ggagaaagag tcagtttctc ctgcagggcc agtcagttcg ttggctcaag	420
catccactgg tatcagcaaa gaacaaatgg ttctccaagg cttctcataa agtatgttc	480
tgagtctatg tctgggatcc cttccagggt tagtggcagt ggatcaggga cagattttac	540
tcttagcatc aacactgtgg agtctgaaga tattgcagat tattactgtc aacaaagtca	600
tagctggcca ttcacgttcg gctcggggac aaatttgaa gtaaacgga ctgtggctgc	660
accatctgtc ttcactctcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt	720
tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa	780
cgccctcaa tcgggtaact ccagagagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac	840
ctacagcctc agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaactcta	900
cgctgcgaa gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg	960
agagtgcctc gagcgagcaa aacgagcacc agtaaaacaa aactaaact tcgacctact	1020
aaaactagca ggagacgtag aatcaaacc aggaccagcc acaacctagg agacagacac	1080
actcctgcta tgggtactgc tgctctgggt tccaggttcc actggtgacg agctcaaac	1140
cccacttggg gacacaactc acacatgcc acggtgcca gagcccaaat cttgtgacac	1200
acctccccg tgcccacggg gccagagcc caaatcttgt gacacacct ccccatgccc	1260
acggtgcca gagcccaat cttgtgacac acctccccg tgccaagggt gccagggcg	1320
ccgcggcggc ggcggcagcg gtcccctggg tgtgagaaga tctgaagtga agctggagga	1380
gtctggagga ggcttgggtc aacctggagg atccatgaaa ctctcctgtg ttgcctctgg	1440
attcattttc agtaaccact ggatgaactg ggtccgccag tctccagaga aggggcttga	1500
gtgggttgct gaaattagat caaatctat taattctgca acacattatg cggagtctgt	1560

gaaagggagg	ttcaccatct	caagagatga	ttccaaaagt	gctgtctacc	tgcaaattgac	1620
cgacttaaga	actgaagaca	ctggcgttta	ttactgttcc	aggaattact	acggtagtac	1680
ctacgactac	tggggccaag	gcaccactct	cacagtctcc	tcagcctcca	ccaagggccc	1740
atcggctctc	cccctggcac	cctcctccaa	gagcacctct	gggggcacag	cggccctggg	1800
ctgcctggtc	aaggactact	tccccgaacc	ggtgacgggtg	tcgtggaact	caggcgccct	1860
gaccagcggc	gtgcacacct	tcccggctgt	cctacagtcc	tcaggactct	actccctcag	1920
cagcgtgggtg	accgtgccct	ccagcagctt	gggcacccag	acctacatct	gcaacgtgaa	1980
tcacaagccc	agcaacacca	aggtcgacaa	gaaagttgag	cccaaattctt	gtgacaaaac	2040
tcacacatgc	ccaccgtgcc	cagcacctga	actcctgggg	ggaccgtcag	tcttcctctt	2100
ccccccaaaa	ccaaggaca	ccctcatgat	ctcccggacc	cctgaggtca	catgcgtggt	2160
ggtggacgtg	agccacgaag	accctgaggt	caagttcaac	tggtacgtgg	acggcgtgga	2220
ggtgcataat	gccaagacaa	agccgcggga	ggagcagtac	aacagcacgt	accgggtggt	2280
cagcgtcctc	accgtcctgc	accaggactg	gctgaatggc	aaggagtaca	agtgaagggt	2340
ctccaacaaa	gccctccag	cccccatcga	gaaaaccatc	tccaaagcca	aagggcagcc	2400
ccgagaacca	caggtgtaca	ccctgcccc	atcccgggat	gagctgacca	agaaccagggt	2460
cagcctgacc	tgctgtgtca	aaggcttcta	tcccagcgac	atcgccgtgg	agtgggagag	2520
caatgggcag	ccggagaaca	actacaagac	cacgcctccc	gtgctggact	ccgacggctc	2580
cttcttcctc	tacagcaagc	tcaccgtgga	caagagcagg	tggcagcagg	ggaacgtctt	2640
ctcatgtctc	gtgatgcatg	aggctctgca	caaccactcc	cccatcgaga	aaaccatctc	2700
caaagccaaa	gggcagcccc	gagaaccaca	ggtgtacacc	ctgcccccat	cccgggatga	2760
gctgaccaag	aaccagggtca	gcctgacctg	cctggtcaaa	ggcttctatc	ccagcgacat	2820
cgccgtggag	tgggagagca	atgggcagcc	ggagaacaac	tacaagacca	cgcctcccggt	2880
gctggactcc	gacggctcct	tcttcctcta	cagcaagctc	accgtggaca	agagcagggtg	2940
gcagcagggg	aacgtcttct	catgtctcgt	gatgcatgag	gctctgcaca	accactacac	3000
gcagaagagc	ctctccctgt	ctccgggtaa	ataaatcgat	ggcgcgcc		3048

<210> 46

<211> 2430

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG4 Hinge Remicade

<400> 46

gctagcaagc	ttgttatcca	ccatggagac	agacacactc	ctgctatggg	tactgctgct	60
ctgggttcca	ggttccactg	gtgacgagtc	caaatatggt	cccccatgcc	catcatgccc	120

agttaacggc	ggcggcgcca	gcggtcccct	gggtgtgaga	gcgggcccagc	cggccgacat	180
cttgctgact	cagtctccag	ccatcctgtc	tgtgagtcca	ggagaaagag	tcagtttctc	240
ctgcagggcc	agtcagttcg	ttggctcaag	catccactgg	tatcagcaaa	gaacaaatgg	300
ttctccaagg	cttctcataa	agtatgcttc	tgagtctatg	tctgggatcc	cttccaggtt	360
tagtggcagt	ggatcagggg	cagatttttac	tcttagcatc	aacactgtgg	agtctgaaga	420
tattgcagat	tattactgtc	aacaaagtca	tagctggcca	ttcacgttcg	gctcggggac	480
aaatttgaa	gtaaaacgga	ctgtggctgc	accatctgtc	ttcatcttcc	cgccatctga	540
tgagcagttg	aaatctggaa	ctgcctctgt	tgtgtgcctg	ctgaataact	tctatcccag	600
agaggccaaa	gtacagtgga	aggtggataa	cgccctccaa	tcgggtaact	cccaggagag	660
tgtcacagag	caggacagca	aggacagcac	ctacagcctc	agcagcacc	tgacgtgag	720
caaagcagac	tacgagaaac	acaaactcta	cgcttgcgaa	gtcacccatc	agggcctgag	780
ctcgcccgtc	acaaagagct	tcaacagggg	agagtgcctc	gagcgagcaa	aacgagcacc	840
agtaaaacaa	acactaaact	tcgacctact	aaaactagca	ggagacgtag	aatcaaacc	900
aggaccagcc	acaaccatgg	agacagacac	actcctgcta	tgggtactgc	tgctctgggt	960
tccaggttcc	actggtgacg	agtccaaata	tgggtcccca	tgcccatcat	gcccaggcgg	1020
ccgcggcggc	ggcggcagcg	gtcccctggg	tgtgagaaga	tctgaagtga	agctggagga	1080
gtctggagga	ggcttggtgc	aacctggagg	atccatgaaa	ctctcctgtg	ttgcctctgg	1140
attcattttc	agtaaccact	ggatgaactg	ggtccgccag	tctccagaga	aggggcttga	1200
gtgggttgct	gaaattagat	caaaatctat	taattctgca	acacattatg	cggagtctgt	1260
gaaagggagg	ttcaccatct	caagagatga	ttccaaaagt	gctgtctacc	tgcaaataac	1320
cgacttaaga	actgaagaca	ctggcgttta	ttactgttcc	aggaattact	acggtagtac	1380
ctacgactac	tggggccaag	gcaccactct	cacagtctcc	tcagcctcca	ccaagggccc	1440
atcggtcttc	cccctggcac	cctcctccaa	gagcacctct	gggggcacag	cggccctggg	1500
ctgcctggtc	aaggactact	tccccgaacc	ggtgacggtg	tcgtggaact	caggcgccct	1560
gaccagcggc	gtgcacacct	tcccggctgt	cctacagtcc	tcaggactct	actccctcag	1620
cagcgtggtg	accgtgccct	ccagcagctt	gggcacccag	acctacatct	gcaacgtgaa	1680
tcacaagccc	agcaacacca	aggtcgacaa	gaaagttgag	cccaaattct	gtgacaaaac	1740
tcacacatgc	ccaccgtgcc	cagcacctga	actcctgggg	ggaccgtcag	tcttcctctt	1800
ccccccaaaa	ccaaggaca	ccctcatgat	ctcccgacc	cctgagggtca	catgcgtggt	1860
ggtggacgtg	agccacgaag	accctgaggt	caagttcaac	tgggtacgtg	acggcgtgga	1920
ggtgcataat	gccaagacaa	agccgcggga	ggagcagtag	aacagcacgt	accgggtggt	1980
cagcgtcctc	accgtcctgc	accaggactg	gctgaatggc	aaggagtaca	agtgcaaggt	2040

ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc	2100
ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat gagctgacca agaaccaggt	2160
cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag	2220
caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc	2280
cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt	2340
ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct	2400
gtctccgggt aaataaatcg atggcgcgcc	2430

<210> 47

<211> 2421

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgA1 Hinge Remicade

<400> 47

gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
ctggggttcca ggttccactg gtgaccagt tccctcaact ccacctacc catctccctc	120
aactccacct acccatctc cctcatgctg ccacgttaac ggcggcgggc gcagcggctc	180
cctgggtgtg agagcgggcc agccggccag agtcagtttc tcctgcaggg ccagtcagtt	240
cgttggctca agcatccact ggtatcagca aagaacaaat ggttctccaa ggcttctcat	300
aaagtatgct tctgagtcta tgtctgggat cccttcagg tttagtggca gtggatcagg	360
gacagatttt actcttagca tcaacactgt ggagtctgaa gatattgcag attattactg	420
tcaacaaagt catagctggc cattcacgtt cggctcgggg acaaatttgg aagtaaacg	480
gactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct gatgagcagt tgaaatctgg	540
aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc agagaggcca aagtacagt	600
gaagggtgat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag agtgtcacag agcaggacag	660
caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg agcaaagcag actacgagaa	720
acacaaactc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg agctcgcccg tcacaaagag	780
cttcaacagg ggagagtgcc tcgagcgagc aaaacgagca ccagtaaac aaacactaaa	840
cttcgacctc ctaaaactag caggagacgt agaatcaaac ccaggaccag ccacaaccat	900
ggagacagac aactcctgc tatgggtact gctgctctgg gttccagggt cactggtga	960
cgagcccaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccaggcg gccgcggcgg	1020
cggcggcagc ggtcccctgg gtgtgagaag atctgaagtg aagctggagg agtctggagg	1080
aggcttgggt caacctggag gatccatgaa actctcctgt gttgcctctg gattcatttt	1140
cagtaaccac tggatgaact gggtcgcgca gtctccagag aaggggcttg agtgggttgc	1200

tgaaattaga tcaaaatcta ttaattctgc aacacattat gcgaggtctg tgaaagggag	1260
gttcaccatc tcaagagatg attccaaaag tgctgtctac ctgcaaataa ccgacttaag	1320
aactgaagac actggcggtt attactgttc caggaattac tacggtagta cctacgacta	1380
ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcagcctcc accaagggcc catcggtctt	1440
ccccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca gcgggcctgg gctgcctggt	1500
caaggactac ttccccgaac cgggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg	1560
cgtgcacacc ttccccggtg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt	1620
gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc tgcaacgtga atcacaagcc	1680
cagcaacacc aaggctcgaca agaaagttga gcccaaattc tgtgacaaaa ctcacacatg	1740
cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttctctt tcccccaaa	1800
acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acatgcgtgg tgggtggacgt	1860
gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa	1920
tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgggtgg tcagcgtcct	1980
caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa	2040
agccctcca gcccctatcg agaaaaccat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc	2100
acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac	2160
ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca	2220
gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttctt	2280
ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc	2340
cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg	2400
taaataaatc gatggcgcgc c	2421

<210> 48

<211> 2418

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgA2 Hinge Remicade

<400> 48

gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
ctgggttcca ggttccactg gtgaccagct tccccacct ccccatgct gccacgttaa	120
cggcggcggc ggcagcggtc ccctgggtgt gagagcggcc cagccggccg acatcttgct	180
gactcagtct ccagccatcc tgtctgtgag tccaggagaa agagtcagtt tctcctgcag	240
ggccagtcag ttctgttggt caagcatcca ctggtatcag caaagaacaa atggttctcc	300
aaggcttctc ataaagtatg cttctgagtc tatgtctggg atcccttcca ggtttagtgg	360

cagtggatca	gggacagatt	ttactcttag	catcaacact	gtggagtctg	aagatattgc	420
agattattac	tgtcaacaaa	gtcatagctg	gccattcacg	ttcggctcgg	ggacaaattt	480
ggaagtaaaa	cggactgtgg	ctgcaccatc	tgtcttcac	ttcccgccat	ctgatgagca	540
gttgaaatct	ggaactgcct	ctgttgtgtg	cctgctgaat	aacttctatc	ccagagagggc	600
caaagtacag	tggaaggtgg	ataacgccct	ccaatcgggt	aactcccagg	agagtgtcac	660
agagcaggac	agcaaggaca	gcacctacag	cctcagcagc	accctgacgc	tgagcaaagc	720
agactacgag	aaacacaaac	tctacgcctg	cgaagtcacc	catcagggcc	tgagctcgcc	780
cgtcaciaag	agcttcaaca	ggggagagtg	cctcagcga	gcaaaacgag	caccagtaaa	840
acaaacacta	aacttcgacc	tactaaaact	agcaggagac	gtagaatcaa	accaggacc	900
agccacaacc	atggagacag	acacactcct	gctatgggta	ctgctgctct	gggttccagg	960
ttccactgg	gaccagttc	ccccacctcc	cccatgctgc	cacggcggcc	gcggcggcgg	1020
cggcagcgg	cccctgggtg	tgagaagatc	tgaagtgaag	ctggaggagt	ctggaggagg	1080
cttgggtgaa	cctggaggat	ccatgaaact	ctcctgtgtt	gcctctggat	tcattttcag	1140
taaccactgg	atgaactggg	tccgccagtc	tccagagaag	gggcttgagt	gggttgctga	1200
aattagatca	aaatctatta	attctgcaac	acattatgcg	gagtctgtga	aagggaggtt	1260
caccatctca	agagatgatt	ccaaaagtgc	tgtctacctg	caaataaccg	acttaagaac	1320
tgaagacact	ggcgtttatt	actgttccag	gaattactac	ggtagtacct	acgactactg	1380
gggccaaggc	accactctca	cagtctcttc	agcctccacc	aagggcccat	cggctctccc	1440
cctggcacc	tcctccaaga	gcacctctgg	gggcacagcg	gccctgggct	gcctgggtcaa	1500
ggactacttc	cccgaaccgg	tgacggtgtc	gtggaactca	ggcgccctga	ccagcggcgt	1560
gcacaccttc	ccggctgtcc	tacagtcctc	aggactctac	tcctcagca	gcgtgggtgac	1620
cgtgccctcc	agcagcttgg	gcaccagac	ctacatctgc	aacgtgaatc	acaagcccag	1680
caacaccaag	gtcgacaaga	aagttgagcc	caaatcttgt	gacaaaactc	acacatgccc	1740
accgtgcca	gcacctgaac	tcctgggggg	accgtcagtc	ttcctcttcc	ccccaaaacc	1800
caaggacacc	ctcatgatct	cccggacccc	tgaggtcaca	tgcgtgggtg	tggacgtgag	1860
ccacgaagac	cctgagggtca	agttcaactg	gtacgtggac	ggcgtggagg	tgcataatgc	1920
caagacaaag	ccgcgggagg	agcagtacaa	cagcacgtac	cgggtgggtca	gcgtcctcac	1980
cgtcctgcac	caggactggc	tgaatggcaa	ggagtacaag	tgcaagggtct	ccaacaaagc	2040
cctcccagcc	cccatcgaga	aaaccatctc	caaagccaaa	gggcagcccc	gagaaccaca	2100
ggtgtacacc	ctgcccccat	cccgggatga	gctgaccaag	aaccagggtca	gcctgacctg	2160
cctgggtcaaa	ggcttctatc	ccagcgacat	cgccgtggag	tgggagagca	atgggcagcc	2220
ggagaacaac	tacaagacca	cgcctcccgt	gctggactcc	gacggctcct	tcttctctca	2280

cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt	2340
gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa	2400
ataaatcgat ggcgcgcc	2418

<210> 49
 <211> 2413
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> IgG1 Hinge Stelara

<400> 49	
aagcttggtta tccacatgg agacagacac actcctgcta tgggtactgc tgctctgggt	60
tccaggttcc actggtgacg agcccaaate ttgtgacaaa actcacacat gcccaccgtg	120
cccagttaac ggcggcgggc gcagcccctt cagagcggcc cagccggccg acatccagat	180
gaccagagc cccagcagcc tgagcgccag cgtgggagac agagtgacca tcacctgcag	240
agccagccag ggcacagca gctggctggc ctggtaccag cagaagcccg agaaggcccc	300
caagagcctg atctacgccg ccagcagcct gcagagcggc gtgcccagca gattcagcgg	360
cagcggcagc ggcaccgact tcaccctgac catcagcagc ctgcagcccg aggacttcgc	420
cacctactac tgccagcagt acaacatcta cccctacacc ttccggccagg gcaccaagct	480
ggagatcaag agaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac tccccgcat ctgatgagca	540
gttgaaatct ggaactgcct ctgttggtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc	600
caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac	660
agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc	720
agactacgag aaacacaaac tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc	780
cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagt cctcgagcga gcaaaacgag caccagtaaa	840
acaaacacta aacttcgacc tactaaaact agcaggagac gtagaatcaa acccaggacc	900
agccacaacc atggagacag acacactcct gctatgggta ctgctgctct gggttccagg	960
ttccactggg gacgagccca aatcttggtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagg	1020
cggccgcggc ggcggcgcca gccccttcag aagatctgag gtgcagctgg tgcagagcgg	1080
cgccgaggtg aagaagccc ggcagagcct gaagatcagc tgcaagggca gcggctacag	1140
cttcaccacc tactggctgg gctgggtgag acagatgccc ggcaagggcc tggactggat	1200
cggcatcatg agccccgtgg acagcgacat cagatacagc cccagcttcc agggccagg	1260
gaccatgagc gtggacaaga gcatcaccac cgcctacctg cagtggaaca gcctgaaggc	1320
cagcgacacc gccatgtact actgcgccag aagaagaccc ggccagggct acttcgactt	1380
ctggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagcgcctcc accaaggagc catcgggtctt	1440

ccccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca gcggccctgg gctgcctggt	1500
caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg	1560
cgtgcacacc ttcccggtg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt	1620
gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc tgcaacgtga atcacaagcc	1680
cagcaacacc aaggctcgaca agaaagttga gcccaaattc tgtgacaaaa ctcacacatg	1740
cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttctctt tcccccaaa	1800
acccaaggac accctcatga tctcccgga ccctgaggtc acatgcgtgg tggaggacgt	1860
gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa	1920
tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgggtgg tcagcgtcct	1980
caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa	2040
agccctccca gccccatcg agaaaaccat ctcaaagcc aaagggcagc cccgagaacc	2100
acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac	2160
ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca	2220
gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttctt	2280
ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc	2340
cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg	2400
taaataaatc gat	2413

<210> 50

<211> 2459

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG1 Hinge Trastuzumab

<400> 50

gctagcaagc ttgttatcca ccatggagac agacacactc ctgctatggg tactgctgct	60
ctgggttcca ggttccactg gtgacgagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc	120
accgtgcca gttaacggcg gcggcgagc cggtcccctg ggtgtgagag cggcccagcc	180
ggcgacatcc agatgaccca gagccccagc agcctgagcg ccagcgtggg cgacagagtg	240
accatcacct gcagagccag ccaggacgtg aacaccgccg tggcctggta ccagcagaag	300
cccggcaagg cccccaagct gctgatctac agcgccagct tcctgtacag cggcgtgccc	360
agcagattca gcggcagcag aagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag cagcctgcag	420
cccgaggact tcgccaccta ctactgccag cagcactaca ccaccccccc caccttcggc	480
cagggcacca aggtggagat caagagaacc gtggccgccc ccagcgtgtt catcttcccc	540
cccagcgacg agcagctgaa gagcggcacc gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc	600

taccccagag	aggccaaggt	gcagtggaag	gtggacaacg	ccctgcagag	cggcaacagc	660
caggagagcg	tgaccgagca	ggacagcaag	gacagcacct	acagcctgag	cagcaccctg	720
accctgagca	aggccgacta	cgagaagcac	aaggtgtacg	cctgcgaggt	gacccaccag	780
ggcctgagca	gccccgtgac	caagagcttc	aacagaggcg	agtgcctcga	gcgagcaaaa	840
cgagcaccag	taaaacaaac	actaaacttc	gacctactaa	aactagcagg	agacgtagaa	900
tcaaaccag	gaccagccac	aacctatggag	acagacacac	tcctgctatg	ggtactgctg	960
ctctgggttc	caggttccac	tggtgacgag	cccaaattctt	gtgacaaaac	tcacacatgc	1020
ccaccgtgcc	caggcggccg	cggcggcggc	ggcagcggtc	ccctgggtgt	gagaagatct	1080
gaggtgcagc	tggtggagag	cggcggcggc	ctggtgcagc	ccggcggcag	cctgagactg	1140
agctgcgccg	ccagcggctt	caacatcaag	gacacctaca	tccactgggt	gagacaggcc	1200
cccggcaagg	gcctggagtg	ggtggccaga	atctacccca	ccaacggcta	caccagatac	1260
gccgacagcg	tgaagggcag	attcaccatc	agcgccgaca	ccagcaagaa	caccgcctac	1320
ctgcagatga	acagcctgag	agccgaggac	accgccgtgt	actactgcag	cagatggggc	1380
ggcgacggct	tctacgcat	ggactactgg	ggccagggca	ccctggtgac	cgtgagcagc	1440
gccagcacca	agggccccag	cgtgttcccc	ctggccccca	gcagcaagag	caccagcggc	1500
ggcaccgccg	ccctgggctg	cctggtgaag	gactacttcc	ccgagcccgt	gaccgtgagc	1560
tggaacagcg	gcgccctgac	cagcggcgctg	cacaccttcc	ccgccgtgct	gcagagcagc	1620
ggcctgtaca	gcctgagcag	cgtggtgacc	gtgcccagca	gcagcctggg	caccagacc	1680
tacatctgca	acgtgaacca	caagcccagc	aacaccaagg	tggacaagaa	ggtggtcgac	1740
aagaaagttg	agcccaaadc	ttgtgacaaa	actcacacat	gcccaccgtg	cccagcacct	1800
gaactcctgg	ggggaccgtc	agtcttcctc	ttcccccaa	aaccaagga	caccctcatg	1860
atctcccgga	cccctgaggt	cacatgcgtg	gtggtggacg	tgagccacga	agaccctgag	1920
gtcaagttca	actggtacgt	ggacggcgctg	gaggtgcata	atgccaagac	aaagccgcgg	1980
gaggagcagt	acaacagcac	gtaccgggtg	gtcagcgctc	tcaccgtcct	gcaccaggac	2040
tggtgtaatg	gcaaggagta	caagtgcaag	gtctccaaca	aagccctccc	agccccatc	2100
gagaaaacca	tctccaaagc	caaagggcag	ccccgagaac	cacaggtgta	caccctgccc	2160
ccatcccggg	atgagctgac	caagaaccag	gtcagcctga	cctgcctggg	caaaggcttc	2220
tatcccagcg	acatcgccgt	ggagtgggag	agcaatgggc	agccggagaa	caactacaag	2280
accacgcctc	ccgtgctgga	ctccgacggc	tccttcttcc	tctacagcaa	gctcaccgtg	2340
gacaagagca	ggtggcagca	ggggaacgtc	ttctcatgct	ccgtgatgca	tgaggctctg	2400
cacaaccact	acacgcagaa	gagcctctcc	ctgtctccgg	gtaaaatcga	tggcgcgcc	2459

<210> 51
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> MMP2 substrate

<400> 51
Pro Leu Gly Met Trp Ser Arg
1 5

<210> 52
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> MMP2 substrate

<400> 52
Pro Leu Gly Leu Trp Ala Arg
1 5

<210> 53
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> MMP2 substrate

<400> 53
Pro Gln Gly Ile Ala Gly Gln Arg
1 5

<210> 54
<211> 35
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IgD1 Hinge

<400> 54
Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala Gln Pro Gln Ala
1 5 10 15
Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala Thr Thr Arg Asn
20 25 30
Thr Glu Cys
35

<210> 55
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IgD2 Hinge

<400> 55
Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys Glu Lys Glu Glu Gln Glu
1 5 10 15
Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys

<210> 56
 <211> 105
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> IgD1 Hinge

<400> 56
 tctccaaagg cacaggcctc ctccgtgccc actgcacaac cccaagcaga gggcagcctc 60
 gccaaaggcaa ccacagcccc agccaccacc cgtaacacag agtgt 105

<210> 57
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> IgD2 Hinge

<400> 57
 agaggaggag aagagaagaa gaaggagaag gagaaagagg aacaagaaga gagagagaca 60
 aagacaccag agtgt 75

<210> 58
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> infliximab heavy chain

<400> 58
 Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ala
 65 70 75 80
 Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

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

<210> 60

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Trastuzumab heavy chain

<400> 60

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

Pro	Ser	Ser	180	Leu	Gly	Thr	Gln	185	Thr	Tyr	Ile	Cys	190	Asn	Val	Asn	His
Lys	Pro	Ser	195	Asn	Thr	Lys	Val	200	Lys	Lys	Val	Glu	205	Pro	Lys	Ser	Cys
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	220	Leu	Leu	Gly	
225					230					235						240	
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met		
			245						250						255		
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His		
			260					265							270		
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val		
		275					280					285					
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr		
	290					295					300						
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly		
305					310					315					320		
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile		
			325						330						335		
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val		
			340					345							350		
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser		
		355					360					365					
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu		
	370					375					380						
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro		
385					390					395					400		
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val		
			405					410							415		
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met		
			420					425					430				
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser		
		435					440					445					
Pro	Gly	Lys															
	450																

<210> 62

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> denosumab heavy chain

<400> 62

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

145	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	150	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	155	Gly	Val	His	Thr	Phe	160	Pro
					165						170							175	
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr				
			180					185							190				
Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp				
		195					200						205						
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys				
	210					215					220								
Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser				
225					230					235					240				
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg				
				245					250						255				
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro				
			260					265						270					
Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala				
		275				280						285							
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val				
	290				295					300									
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr				
305					310					315					320				
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr				
				325					330					335					
Ile	Ser	Lys	Thr	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	Met	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> 63

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Ipilimumab heavy chain

<400> 63

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

				85				90					95				
Ala	Arg	Asp	Pro	Arg	Gly	Ala	Thr	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met		
			100					105					110				
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr		
		115					120					125					
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser		
	130					135					140						
Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu		
145					150					155					160		
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His		
				165					170						175		
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser		
			180					185							190		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys		
		195					200					205					
Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu		
	210					215					220						
Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala		
225					230					235					240		
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met		
				245					250						255		
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His		
			260					265							270		
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val		
		275					280					285					
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe		
	290					295					300						
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly		
305					310					315					320		
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile		
				325					330						335		
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val		
			340					345						350			
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser		
		355					360					365					
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu		
	370					375					380						
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro		
385					390					395					400		
Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val		
				405					410						415		
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met		
			420					425						430			
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser		
		435					440					445					
Pro	Gly	Lys															
	450																

<210> 65

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> efalizumab heavy chain

<400> 65

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

Trp	Leu	Gly	20	Trp	Val	Arg	Gln	Met	25	Pro	Gly	Lys	Gly	30	Leu	Asp	Trp	Ile
		35						40						45				
Gly	Ile	Met	Ser	Pro	Val	Asp	Ser	Asp	Ile	Arg	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe			
	50					55					60							
Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Met	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Ile	Thr	Thr	Ala	Tyr			
65					70					75					80			
Leu	Gln	Trp	Asn	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys			
			85						90					95				
Ala	Arg	Arg	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly			
			100					105					110					
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe			
			115				120					125						
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu			
	130					135					140							
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp			
145					150					155					160			
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu			
			165					170						175				
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser				
			180					185					190					
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro			
		195					200					205						
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys			
	210					215					220							
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro			
225					230					235					240			
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser			
			245					250						255				
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp			
			260				265						270					
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn			
		275				280						285						
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val			
	290					295				300								
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu			
305					310					315					320			
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys			
			325					330						335				
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr			
			340					345					350					
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr			
		355				360						365						
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu			
	370					375					380							
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu			
385					390					395					400			
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys			
			405					410						415				
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu			
			420				425						430					
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly			
		435					440					445						

Lys

<210> 67

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG1 Hinge+ Ipilimumab light chain

<400> 67
gagcccaaatt cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccaggttaa cggcggcggc 60
ggcagcggtc ccctgggtgt gagagcggcc cagccggccg aaatttgttt gacgcagtct 120
ccaggcacc tgtctttgtc tccaggggaa agagccacc tctcctgcag gccagtcag 180
agtgttgga gcagctactt agcctggtac cagcagaaac ctggccaggc tcccaggctc 240
ctcatctatg gtgcattcag cagggccact ggcattccag acaggttcag tggcagtggt 300
tctgggacag acttcactct caccatcagc agactggagc ctgaagattt tgcagtgtat 360
tactgtcagc agtatggtag ctcaccgtgg acgttcggcc aagggaacca ggtggaaatc 420
aaacggactg tggctgcacc atctgtcttc atcttccgc catctgatga gcagttgaaa 480
tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg aataacttct atcccagaga ggccaaagta 540
cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag 600
gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc agcaccctga cgctgagcaa agcagactac 660
gagaaacaca aactctacgc ctgcgaagtc acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca 720
aagagcttca acaggggaga gtgc 744

<210> 68
<211> 1440
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IgG1 Hinge+ Ipilimumab heavy chain

<400> 68
gagcccaaatt cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagggcgg ccgcggcggc 60
ggcggcagcg gtcccctggg tgtgagaaga tctcaggtgc agctggtgga gtctggggga 120
ggcgtggtcc agcctgggag gtccctgaga ctctcctgtg cagcctctgg attcaccttc 180
agtagctata ctatgcactg ggtccgccag gctccaggca aggggctgga gtgggtgaca 240
tttatatcat atgatggaaa caataaatac tacgcagact ccgtgaaggg ccgattcacc 300
atctccagag acaattccaa gaacacgtg tatctgcaaa tgaacagcct gagagctgag 360
gacacggcta tatattactg tgcgaggacc ggctggctgg ggccctttga ctactggggc 420
caggggaacc tggtcaccgt ctctcagcc tccaccaagg gaccatcggc cttccccctg 480
gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 540
tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 600
accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 660
ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacao gccagcaac 720
accaaggctc acaagaaagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg 780
tgccagcac ccgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag 840

gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac	900
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaaag	960
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc	1020
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	1080
ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa gccaaaggggc agccccgaga accacaggtg	1140
tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1200
gtcaaaggct tctatcccg cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1260
aacaactaca agaccagcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1320
aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1380
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaataa	1440

<210> 69

<211> 735

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG2 Hinge+ Ipilimumab light chain

<400> 69

gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagtta acggcgggcg cggcagcggg	60
cccctgggtg tgagagcggc ccagccggcc gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc	120
ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc ctctcctgca gggccagtca gagtgttggc	180
agcagctact tagcctggta ccagcagaaa cctggccagg ctcccaggct cctcatctat	240
ggtgcattca gcagggccac tggcatccca gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca	300
gacttcactc tcaccatcag cagactggag cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag	360
cagtatggta gctcaccgtg gacgttcggc caagggacca aggtggaaat caaacggact	420
gtggctgcac catctgtctt catcttcccg ccatctgatg agcagttgaa atctggaact	480
gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc tatccagag aggccaaagt acagtggaag	540
gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc caggagagtg tcacagagca ggacagcaag	600
gacagcacct acagcctcag cagcacctg acgctgagca aagcagacta cgagaaacac	660
aaactctacg cctgcgaagt caccatcag ggctgagct cgcccgtcac aaagagcttc	720
aacaggggag agtgc	735

<210> 70

<211> 1431

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG2 Hinge+ Ipilimumab heavy chain

<400> 70

gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccaggcg gccgcggcgg cggcggcagc	60
ggccccctgg gtgtgagaag atctcaggtg cagctggtgg agtctggggg aggcgtggtc	120
cagcctggga ggtccctgag actctcctgt gcagcctctg gattcacctt cagtagctat	180
actatgcact ggggccgcca ggctccaggc aaggggctgg agtgggtgac atttatatca	240
tatgatggaa acaataaata ctacgcagac tccgtgaagg gccgattcac catctccaga	300
gacaattcca agaacacgct gtatctgcaa atgaacagcc tgagagctga ggacacggct	360
atatattact gtgcgaggac cggctggctg gggccctttg actactgggg ccagggaacc	420
ctggtcaccg tctcctcagc ctccaccaag ggaccatcg tcttccccct ggcaccctcc	480
tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tgggtcaagga ctacttcccc	540
gaaccggtga cgggtgtcgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc	600
gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctacgcagcg tggtgaccgt gccctccagc	660
agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggctc	720
gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca	780
cccgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc	840
atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtgggtggtg acgtgagcca cgaagaccct	900
gagggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg	960
cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag	1020
gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aagggtctcca acaaagccct cccagcccc	1080
atcgagaaaa ccatctcaa agccaagggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg	1140
cccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggctcagc tgacctgcct ggtcaaaggc	1200
ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac	1260
aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc	1320
gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct	1380
ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaata a	1431

<210> 71

<211> 885

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG3 Hinge+ Ipilimumab light chain

<400> 71

gagctcaaaa cccacttgg tgacacaact cacacatgcc cacggtgccc agagcccaaa	60
tcttgtgaca cacctcccc gtgcccacgg tgcccagagc ccaaattctt tgacacacct	120

ccccatgcc	cacggtgccc	agagcccaaa	tcttgtgaca	cacctcccc	gtgccaagg	180
tgcccagtta	acggcggcgg	cggcagcggg	cccctgggtg	tgagagcggc	ccagccggcc	240
gaaattgtgt	tgacgcagtc	tccaggcacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	300
ctctcctgca	gggccagtca	gagtgttggc	agcagctact	tagcctggta	ccagcagaaa	360
cctggccagg	ctcccaggct	cctcatctat	ggtgcattca	gcagggccac	tggcatccca	420
gacaggttca	gtggcagtgg	gtctgggaca	gacttcactc	tcaccatcag	cagactggag	480
cctgaagatt	ttgcagtgtg	ttactgtcag	cagtatggta	gctcaccgtg	gacgttcggc	540
caagggacca	aggtggaaat	caaacggact	gtggctgcac	catctgtctt	catcttccc	600
ccatctgatg	agcagttgaa	atctggaact	gcctctgttg	tgtgcctgct	gaataacttc	660
tatcccagag	aggccaaagt	acagtggaag	gtggataacg	ccctccaatc	gggtaactcc	720
caggagagtg	tcacagagca	ggacagcaag	gacagcacct	acagcctcag	cagcacctg	780
acgctgagca	aagcagacta	cgagaaacac	aaactctacg	cctgcgaagt	cacccatcag	840
ggcctgagct	cgcccgtcac	aaagagcttc	aacaggggag	agtgc		885

<210> 72

<211> 1581

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG3 Hinge+ Ipilimumab heavy chain

<400> 72

gagctcaaaa	ccccacttgg	tgacacaact	cacacatgcc	cacggtgccc	agagcccaaa	60
tcttgtgaca	cacctcccc	gtgcccacgg	tgcccagagc	ccaaatcttg	tgacacacct	120
ccccatgcc	cacggtgccc	agagcccaaa	tcttgtgaca	cacctcccc	gtgccaagg	180
tgcccaggcg	gccgcggcgg	cggcggcagc	ggccccctgg	gtgtgagaag	atctcagggtg	240
cagctgggtg	agtctggggg	aggcgtggtc	cagcctggga	ggtccctgag	actctcctgt	300
gcagcctctg	gattcacctt	cagtagctat	actatgcact	gggtccgcca	ggctccaggc	360
aaggggctgg	agtgggtgac	atttatatca	tatgatggaa	acaataaata	ctacgcagac	420
tccgtgaagg	gccgattcac	catctccaga	gacaattcca	agaacacgct	gtatctgcaa	480
atgaacagcc	tgagagctga	ggacacggct	atatattact	gtgcgaggac	cggctggctg	540
gggccctttg	actactgggg	ccagggaaac	ctggtcaccg	tctcctcagc	ctccaccaag	600
ggaccatcgg	tcttccccct	ggcacctcc	tccaagagca	cctctggggg	cacagcggcc	660
ctgggctgcc	tgggtcaagga	ctacttcccc	gaaccgggtga	cgggtgtcgtg	gaactcaggc	720
gccctgacca	gcggcgtgca	caccttccc	gctgtcctac	agtcctcagg	actctactcc	780
ctcagcagcg	tgggtgaccgt	gccctccagc	agcttgggca	cccagacctt	catctgcaac	840

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtc gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac	900
aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cccgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc	960
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc	1020
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc	1080
gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt	1140
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc	1200
aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaagggg	1260
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac	1320
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg	1380
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgctgt ggactccgac	1440
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac	1500
gtcttctcat gtcctgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	1560
tccctgtctc cgggtaaata a	1581

<210> 73

<211> 735

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG4 Hinge+ Ipilimumab light chain

<400> 73

gagtccaaat atggtccccc atgcccata tgcccagtta acggcggcgg cggcagcgg	60
cccctgggtg tgagagcggc ccagccggcc gaaatttgtt tgacgcagtc tccaggcacc	120
ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc ctctcctgca gggccagtca gagtgttggc	180
agcagctact tagcctggta ccagcagaaa cctggccagg ctcccaggct cctcatctat	240
ggtgcattca gcagggccac tggcatccca gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca	300
gacttactc tcaccatcag cagactggag cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcag	360
cagtatggta gtcaccgtg gacgttcggc caagggacca aggtggaaat caaacggact	420
gtggctgcac catctgtctt catcttcccg ccatctgatg agcagttgaa atctggaact	480
gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc tatcccagag aggccaaagt acagtggaag	540
gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc caggagagtg tcacagagca ggacagcaag	600
gacagcacct acagcctcag cagcaccctg acgctgagca aagcagacta cgagaaacac	660
aaactctacg cctgcgaagt caccatcag ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc	720
aacaggggag agtgc	735

<210> 74
<211> 1431
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IgG4 Hinge+ Ipilimumab heavy chain

<400> 74
gagtccaaat atgggtccccc atgcccatca tgcccaggcg gccgcggcgg cggcggcagc 60
ggtcccctgg gtgtgagaag atctcaggtg cagctggtgg agtctggggg aggcgtggtc 120
cagcctggga ggtccctgag actctcctgt gcagcctctg gattcacctt cagtagctat 180
actatgcact ggggtccgcca ggctccaggc aaggggctgg agtgggtgac atttatatca 240
tatgatggaa acaataaata ctacgcagac tccgtgaagg gccgattcac catctccaga 300
gacaattcca agaacacgct gtatctgcaa atgaacagcc tgagagctga ggacacggct 360
atatattact gtgcgaggac cggctggctg gggccctttg actactgggg ccaggggaacc 420
ctggtcaccg tctcctcagc ctccaccaag ggaccatcgg tcttccccct ggcaccctcc 480
tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tgggtcaagga ctacttcccc 540
gaaccggtga cgggtgtcgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc 600
gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctacgcagcg tgggtgaccgt gccctccagc 660
agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggctc 720
gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 780
cccgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc 840
atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 900
gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg 960
cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 1020
gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aagggtctcca acaaagccct cccagccccc 1080
atcgagaaaa ccatctccaa agccaagggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1140
cccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1200
ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1260
aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1320
gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1380
ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaata a 1431

<210> 75
<211> 768
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgA1 Hinge+ Ipilimumab light chain

<400> 75

ccagttccct	caactccacc	taccccatct	ccctcaactc	cacctacccc	atctccctca	60
tgctgccacg	ttaacggcgg	cggcggcagc	ggccccctgg	gtgtgagagc	ggcccagccg	120
gccgaaattg	tgttgacgca	gtctccaggc	accctgtctt	tgtctccagg	ggaaagagcc	180
accctctcct	gcagggccag	tcagagtgtt	ggcagcagct	acttagcctg	gtaccagcag	240
aaacctggcc	aggctcccag	gctcctcatc	tatggtgcat	tcagcagggc	cactggcatc	300
ccagacaggt	tcagtggcag	tgggtctggg	acagacttca	ctctcaccat	cagcagactg	360
gagcctgaag	atthttgcagt	gtattactgt	cagcagtatg	gtagctcacc	gtggacgttc	420
ggccaagggg	ccaaggtgga	aatcaaacgg	actgtggctg	caccatctgt	cttcatcttc	480
ccgccatctg	atgagcagtt	gaaatctgga	actgcctctg	ttgtgtgcct	gctgaataac	540
ttctatccca	gagaggccaa	agtacagtgg	aagggtggata	acgccctcca	atcgggtaac	600
tcccaggaga	gtgtcacaga	gcaggacagc	aaggacagca	cctacagcct	cagcagcacc	660
ctgacgctga	gcaaagcaga	ctacgagaaa	cacaaactct	acgcctgcga	agtcacccat	720
cagggcctga	gctcgcccgt	cacaaagagc	ttcaacaggg	gagagtgc		768

<210> 76

<211> 768

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgA1 Hinge+ Ipilimumab heavy chain

<400> 76

ccagttccct	caactccacc	taccccatct	ccctcaactc	cacctacccc	atctccctca	60
tgctgccacg	ttaacggcgg	cggcggcagc	ggccccctgg	gtgtgagagc	ggcccagccg	120
gccgaaattg	tgttgacgca	gtctccaggc	accctgtctt	tgtctccagg	ggaaagagcc	180
accctctcct	gcagggccag	tcagagtgtt	ggcagcagct	acttagcctg	gtaccagcag	240
aaacctggcc	aggctcccag	gctcctcatc	tatggtgcat	tcagcagggc	cactggcatc	300
ccagacaggt	tcagtggcag	tgggtctggg	acagacttca	ctctcaccat	cagcagactg	360
gagcctgaag	atthttgcagt	gtattactgt	cagcagtatg	gtagctcacc	gtggacgttc	420
ggccaagggg	ccaaggtgga	aatcaaacgg	actgtggctg	caccatctgt	cttcatcttc	480
ccgccatctg	atgagcagtt	gaaatctgga	actgcctctg	ttgtgtgcct	gctgaataac	540
ttctatccca	gagaggccaa	agtacagtgg	aagggtggata	acgccctcca	atcgggtaac	600
tcccaggaga	gtgtcacaga	gcaggacagc	aaggacagca	cctacagcct	cagcagcacc	660
ctgacgctga	gcaaagcaga	ctacgagaaa	cacaaactct	acgcctgcga	agtcacccat	720
cagggcctga	gctcgcccgt	cacaaagagc	ttcaacaggg	gagagtgc		768

<210> 77
<211> 729
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IgA2 Hinge+ Ipilimumab light chain

<400> 77
ccagttcccc cacctcccc atgctgccac gttaacggcg gcggcggcag cggccccctg 60
ggtgtgagag cggcccagcc ggccgaaatt gtgttgacgc agtctccagg caccctgtct 120
ttgtctccag gggaaagagc caccctctcc tgcagggcca gtcagagtgt tggcagcagc 180
tacttagcct ggtaccagca gaaacctggc caggctccca ggctcctcat ctatggtgca 240
ttcagcaggg cactggcat ccagacagg ttcagtggca gtgggtcttg gacagacttc 300
actctacca tcagcagact ggagcctgaa gatcttgagc tgtattactg tcagcagtat 360
ggtagctcac cgtggacgtt cggccaaggg accaaggtgg aaatcaaacg gactgtggct 420
gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct 480
gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat 540
aacgccctcc aatcggttaa ctcccaggag agtgtcacag agcaggacag caaggacagc 600
acctacagcc tcagcagcac cctgacgtg agcaaagcag actacgagaa acacaaactc 660
tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg 720
ggagagtgc 729

<210> 78
<211> 729
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IgA2 Hinge+ Ipilimumab heavy chain

<400> 78
ccagttcccc cacctcccc atgctgccac gttaacggcg gcggcggcag cggccccctg 60
ggtgtgagag cggcccagcc ggccgaaatt gtgttgacgc agtctccagg caccctgtct 120
ttgtctccag gggaaagagc caccctctcc tgcagggcca gtcagagtgt tggcagcagc 180
tacttagcct ggtaccagca gaaacctggc caggctccca ggctcctcat ctatggtgca 240
ttcagcaggg cactggcat ccagacagg ttcagtggca gtgggtcttg gacagacttc 300
actctacca tcagcagact ggagcctgaa gatcttgagc tgtattactg tcagcagtat 360
ggtagctcac cgtggacgtt cggccaaggg accaaggtgg aaatcaaacg gactgtggct 420
gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct 480
gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat 540

aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag agtgtcacag agcaggacag caaggacagc	600
acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg agcaaagcag actacgagaa acacaaactc	660
tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg	720
ggagagtgc	729

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело с шарнирной областью, способное селективно активироваться в клетке-мишени или в ткани-мишени для лечения заболевания, включающее:

функциональное антитело, в активированном состоянии способное к лечению заболевания, содержащее две лёгких цепи и две тяжёлых цепи;

два ингибиторных домена, причём каждый ингибиторный домен состоит из двух пептидных плечей, соединённых друг с другом дисульфидными связями; и четырёх отщепляемых линкеров, причём каждый отщепляемый линкер содержит пептидный субстрат, расщепляемый ферментом, который специфически или с высокой степенью экспрессирован в клетке-мишени или в ткани-мишени, и который соединяет одно из двух пептидных плечей двух ингибиторных доменов с N-концами одной из двух лёгких цепей и двух тяжёлых цепей функционального антитела.

2. Антитело с шарнирной областью по п. 1, в котором функциональное антитело выбрано из группы, состоящей из антитела к TNF- α , антитела к RANKL, антитела к CTLA-4, антитела к HER2, антитела к EGFR, антитела к VEGF, антитела к VEGFR2, антитела к IL6R, антитела к IL12/23, антитела к CD3, антитело к CD11a, антитела к CD20 и антитела к CD25, антитела к CD30, антитела к CD33 и антитела к CD52.

3. Антитело с шарнирной областью по п. 1, в котором лёгкая цепь функционального антитела содержит любую из аминокислотных последовательностей SEQ ID Nos. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9, и тяжёлая цепь функционального антитела содержит любую из аминокислотных последовательностей SEQ ID Nos. 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65 и 66.

4. Антитело с шарнирной областью по п. 1, в котором каждый из двух ингибиторных доменов представляет собой шарнирный домен иммуноглобулина A (IgA), иммуноглобулина D (IgD) или иммуноглобулина G (IgG) или фрагмент шарнирного домена.

5. Антитело с шарнирной областью по п. 4, в котором IgA представляет собой IgA1 или IgA2.

6. Антитело с шарнирной областью по п. 4, в котором IgG представляет собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

7. Антитело с шарнирной областью по п. 4, в котором каждый из ингибиторных доменов содержит любую из аминокислотных последовательностей SEQ ID Nos. 10, 11, 12, 13, 14, 15, 54 или 55.

8. Антитело с шарнирной областью по п. 1, в котором пептидный субстрат расщепляется любым из следующих ферментов: матриксной металлопротеиназой (MMP), катепсином (CTS), каспазой (CASP) или дисинтегрином и металлопротеиназой (ADAM).

9. Антитело с шарнирной областью по п. 8, в котором фермент представляет собой MMP-2 или MMP-9, и каждый отщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID No. 16.

10. Антитело с шарнирной областью по п. 1, в котором функциональное антитело представляет собой антитело к TNF- α , причём его лёгкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID No. 1, и его тяжёлая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID No. 58;

каждый из отщепляемых линкеров содержит аминокислотную последовательность SEQ ID No. 16; и

каждый из ингибиторных доменов содержит аминокислотную последовательность SEQ ID No. 10.

11. Экспрессионная система для продуцирования антитела с шарнирной областью, способного селективно активироваться в клетке-мишени или в ткани-мишени для лечения заболевания, включающее:

последовательность первой нуклеиновой кислоты, включающую в направлении от 5'-конца к 3'-концу:

область, кодирующую первый ингибиторный домен, которая кодирует первое пептидное плечо ингибиторного домена антитела с шарнирной областью, причём этот ингибиторный домен содержит шарнирный домен иммуноглобулина или фрагмент этого шарнирного домена,

область, кодирующую первый отщепляемый линкер, которая кодирует отщепляемый линкер антитела с шарнирной областью, причём отщепляемый линкер представляет собой пептидный субстрат, расщепляемый ферментом, который

специфически или с высокой степенью экспрессирован в клетке-мишени или в ткани-мишени, и

область, кодирующую лёгкую цепь, которая кодирует лёгкую цепь функционального антитела с шарнирной областью, причём функциональное антитело в активированном состоянии способно лечить заболевание; и

последовательность второй нуклеиновой кислоты, включающую в направлении от 5'-конца к 3'-концу:

область, кодирующую второй ингибиторный домен, которая кодирует второе пептидное плечо ингибиторного домена антитела с шарнирной областью,

область, кодирующую второй отщепляемый линкер, которая кодирует отщепляемый линкер антитела с шарнирной областью, и

область, кодирующую тяжёлую цепь, которая кодирует тяжёлую цепь функционального антитела с шарнирной областью.

12. Экспрессионная система по п. 11, включающая также соединяющую последовательность нуклеиновой кислоты, которая соединяет последовательность первой нуклеиновой кислоты и последовательность второй нуклеиновой кислоты, причём соединяющая последовательность нуклеиновой кислоты представляет собой последовательность, кодирующую фурин-2A, или последовательность участка внутренней посадки рибосомы (IRES).

13. Экспрессионная система по п. 12, включающая также регуляторную последовательность, функционально соединённую с последовательностью первой нуклеиновой кислоты и с последовательностью второй нуклеиновой кислоты для осуществления экспрессии последовательности первой нуклеиновой кислоты, последовательности второй нуклеиновой кислоты и соединяющей последовательности нуклеиновой кислоты.

14. Экспрессионная система по п. 11, включающая также:

первую регуляторную последовательность, функционально соединённую с последовательностью первой нуклеиновой кислоты для осуществления экспрессии последовательности первой нуклеиновой кислоты; и

вторую регуляторную последовательность, функционально соединённую с последовательностью второй нуклеиновой кислоты для осуществления экспрессии последовательности второй нуклеиновой кислоты.

15. Экспрессионная система по п. 14, в которой:

последовательность первой нуклеиновой кислоты и первая регуляторная последовательность встроены в первый экспрессионный вектор; и

последовательность второй нуклеиновой кислоты и вторая регуляторная последовательность встроены во второй экспрессионный вектор.

16. Экспрессионная система по п. 14, в которой последовательность первой нуклеиновой кислоты, первая регуляторная последовательность, последовательность второй нуклеиновой кислоты и вторая регуляторная последовательность встроены в один экспрессионный вектор.

17. Экспрессионная система по п. 11, в которой функциональное антитело выбрано из группы, состоящей из антитела к TNF- α , антитела к RANKL, антитела к CTLA-4, антитела к HER2, антитела к EGFR, антитела к VEGF, антитела к VEGFR2), антитела к IL6R, антитела к IL12/23, антитела к CD3, антитело к CD11a, антитела к CD20 и антитела к CD25, антитела к CD30, антитела к CD33 и антитела к CD52.

18. Экспрессионная система по п. 11, в которой иммуноглобулин представляет собой иммуноглобулин A (IgA), иммуноглобулин D (IgD) или иммуноглобулин G (IgG).

19. Молекула синтетической нуклеиновой кислоты по п. 18 (**неверная отсылка**), в которой IgA представляет собой IgA1 или IgA2.

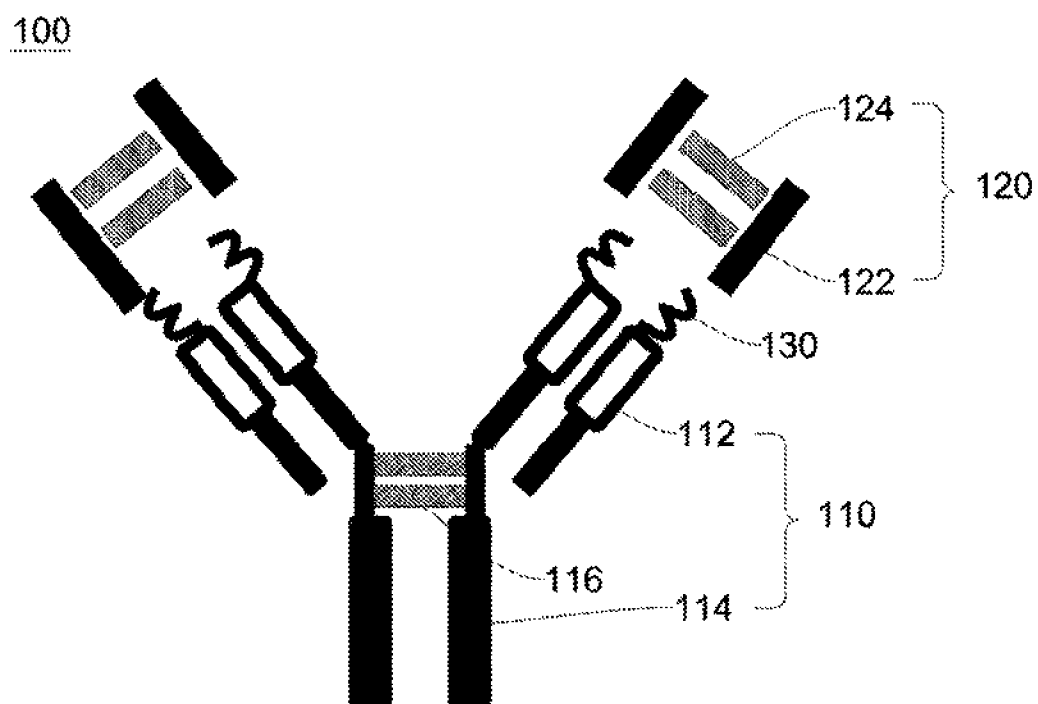
20. Молекула синтетической нуклеиновой кислоты по п. 18, в которой IgG представляет собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

21. Молекула синтетической нуклеиновой кислоты по п. 11, в которой пептидный субстрат расщепляется любым из следующих ферментов: матриксной металлопротеиназой (MMP), катепсином (CTS), каспазой (CASP) или дисинтегрином и металлопротеиназой (ADAM).

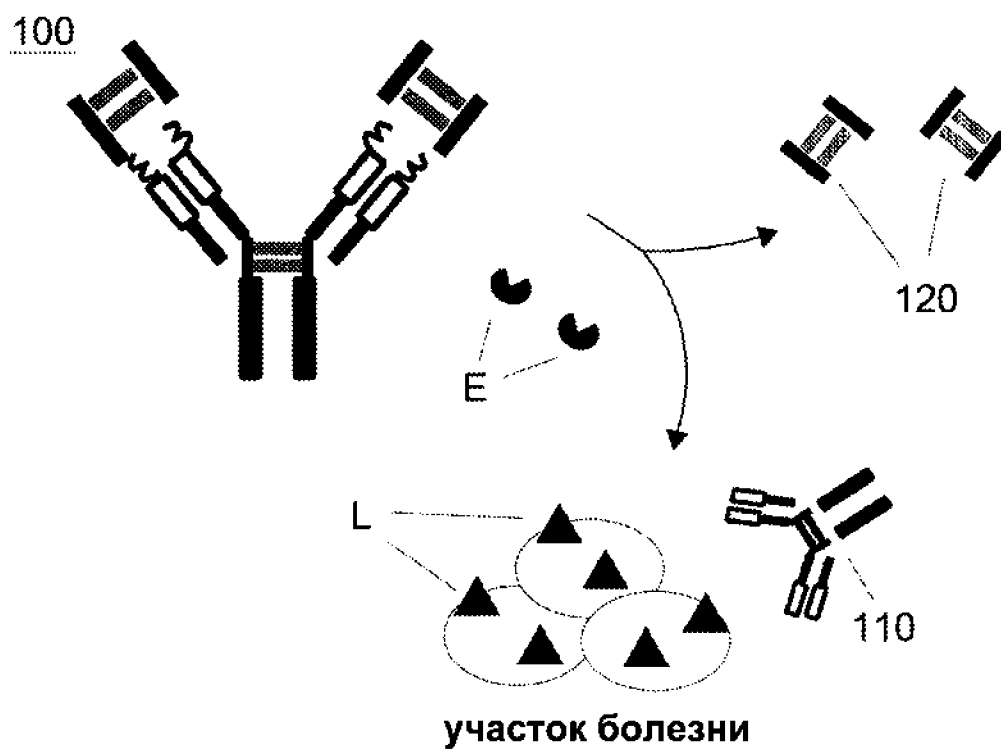
22. Молекула синтетической нуклеиновой кислоты по п. 11, которая содержит нуклеотидную последовательность, представляющую собой любую из SEQ ID Nos. 17 - 50.

23. Способ лечения рака или аутоиммунной болезни у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела с шарнирной областью по любому из п. п. 1 - 10.

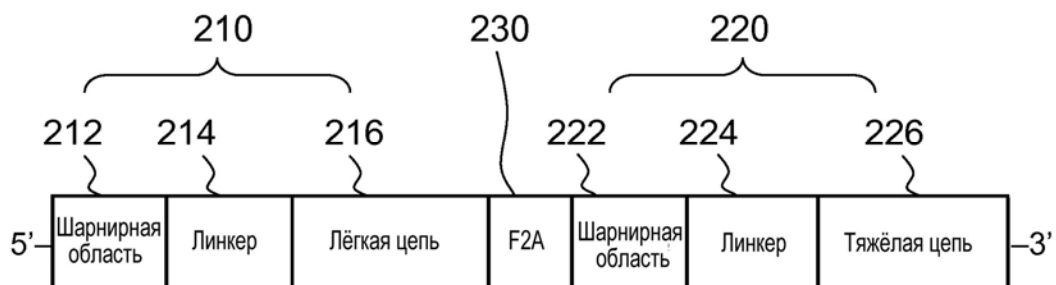
24. Способ по п. 23, в котором антитело с шарнирной областью вводят подкожно, перорально, внутривенно, внутритекально или внутримышечно.



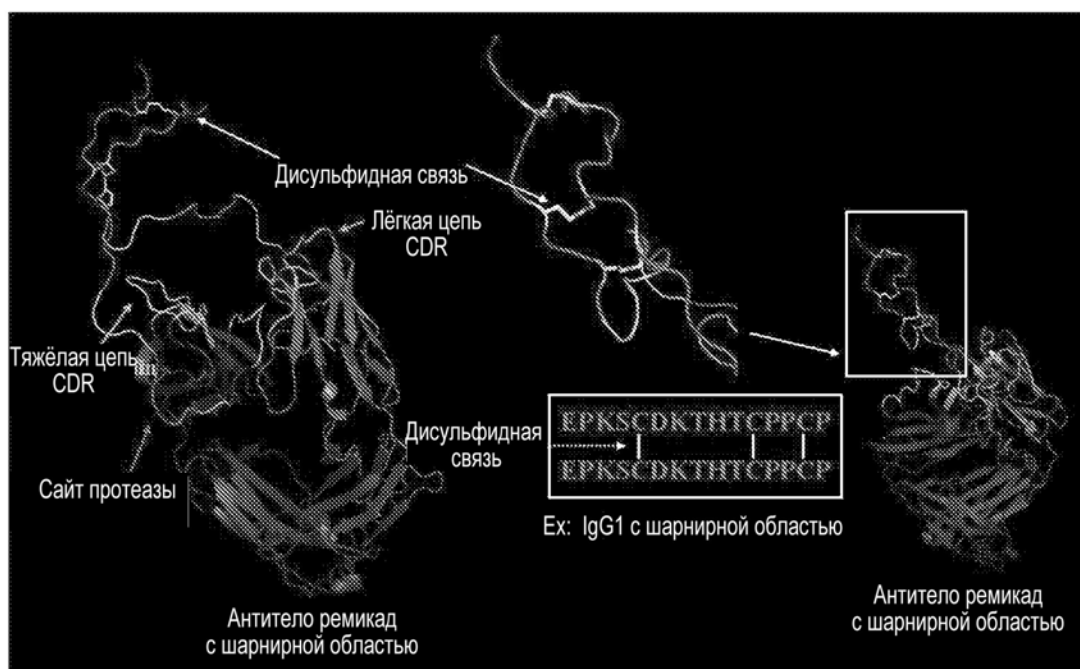
ФИГУРА 1



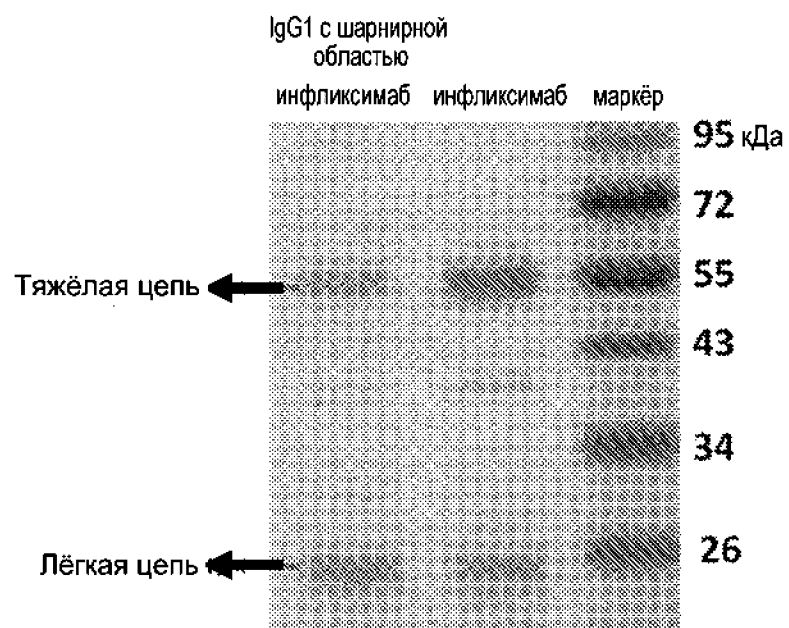
ФИГУРА 2



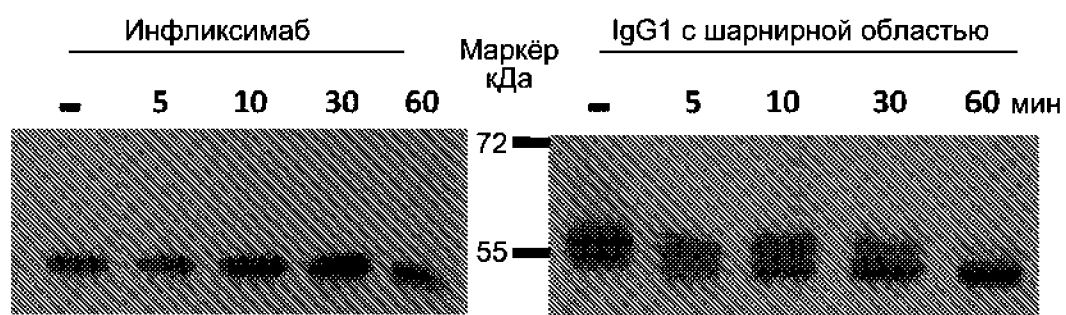
ФИГУРА 3



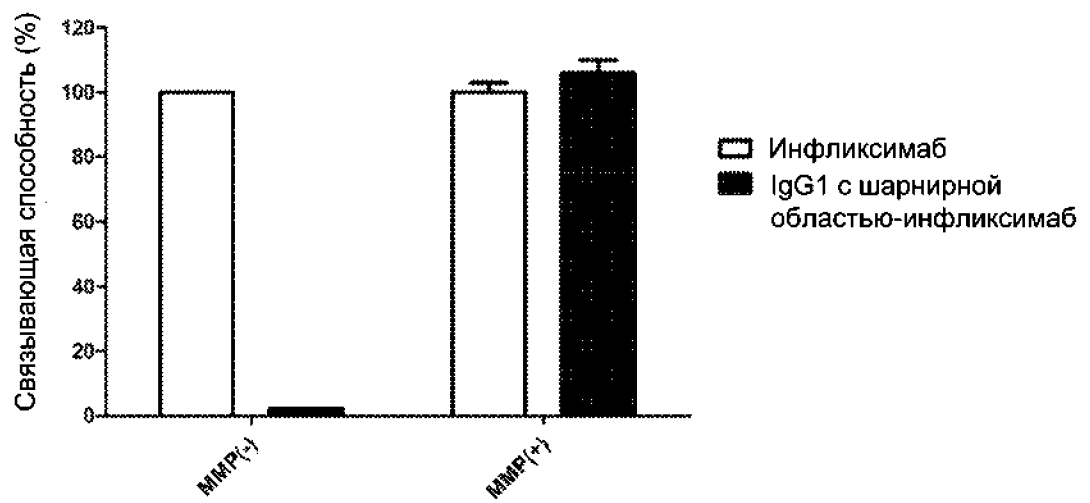
ФИГУРА 4



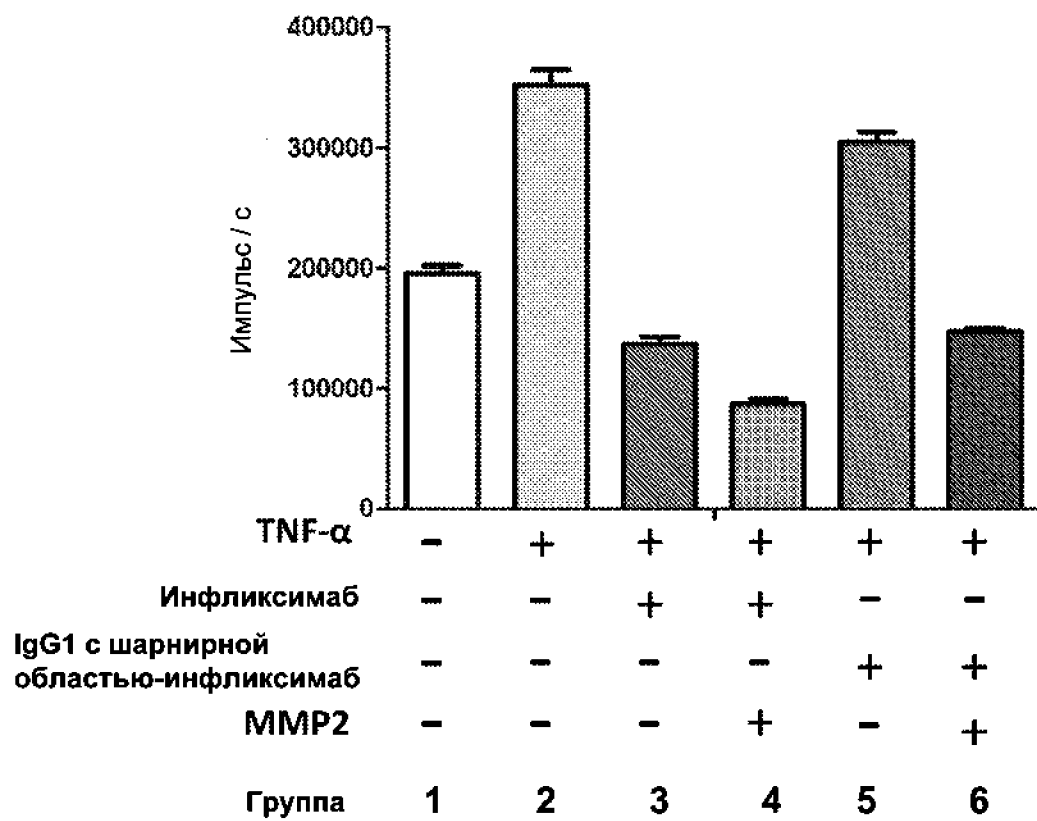
ФИГУРА 5



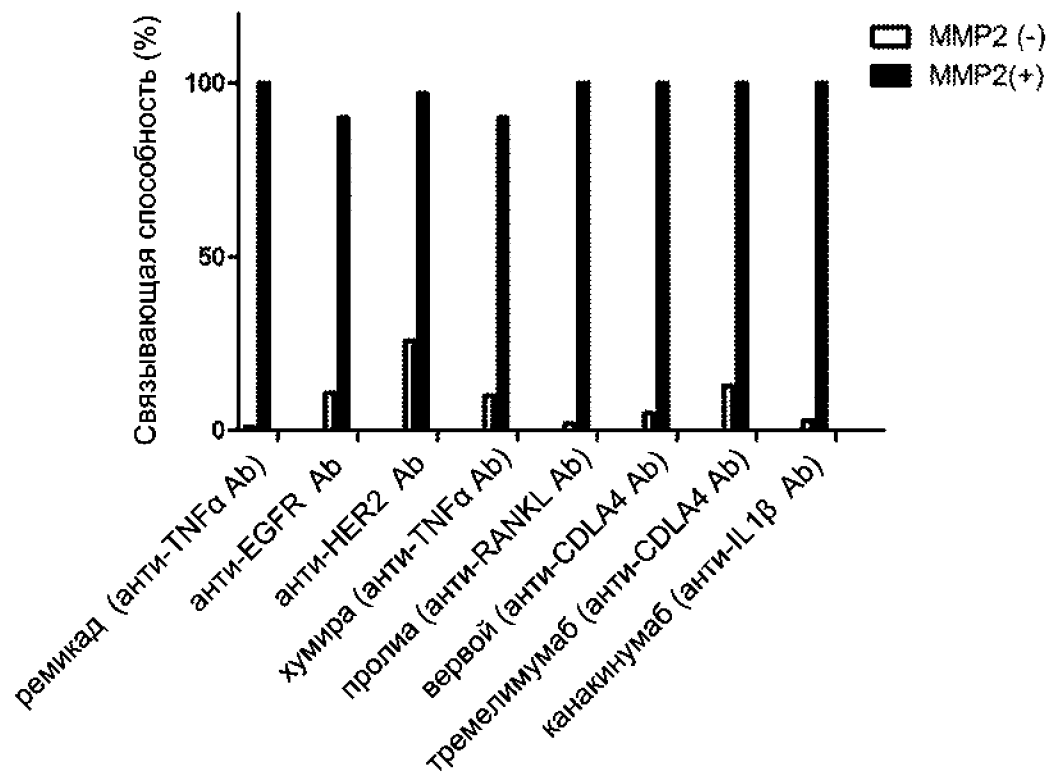
ФИГУРА 6



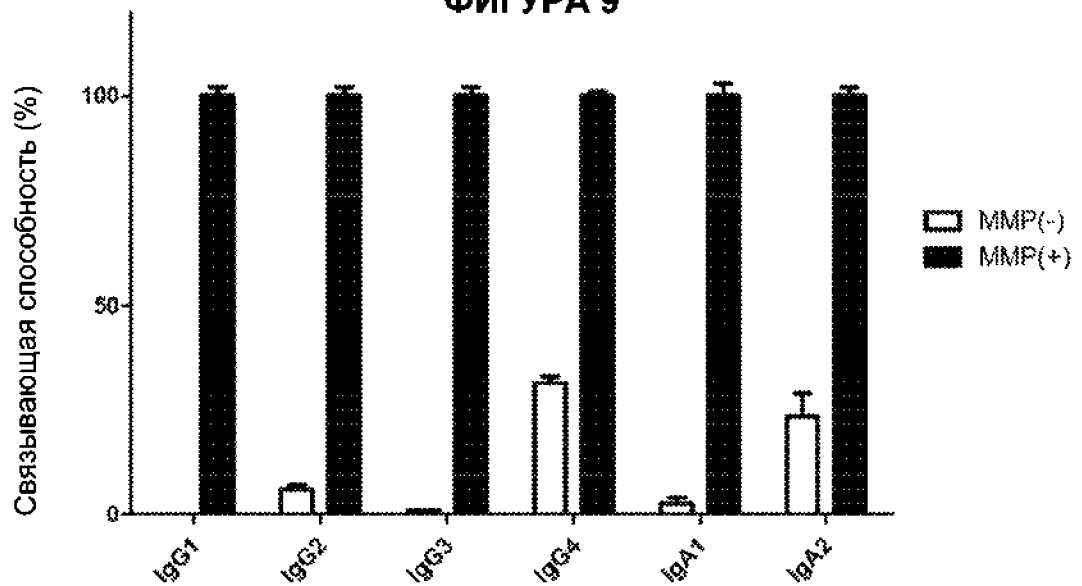
ФИГУРА 7



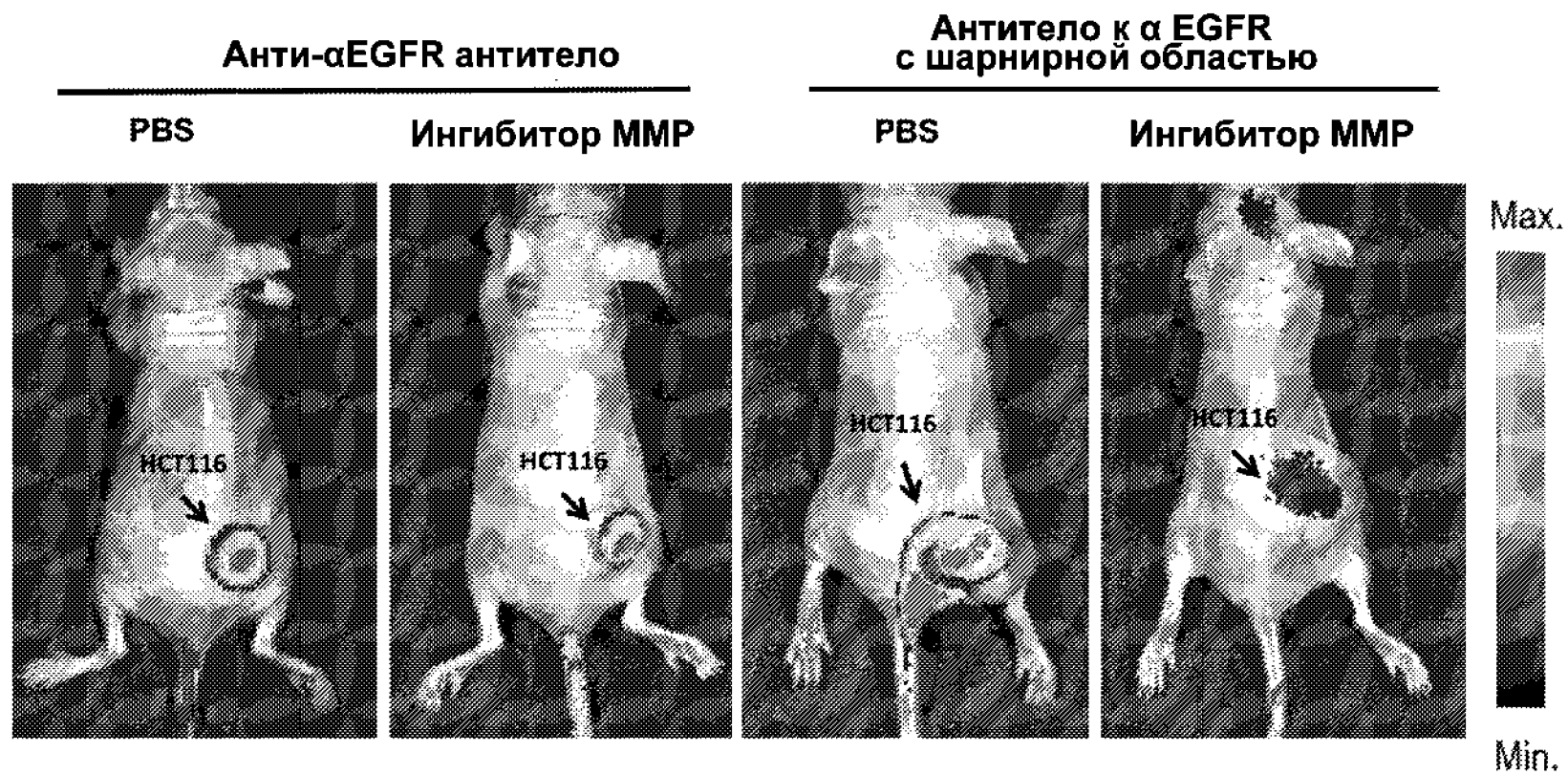
ФИГУРА 8



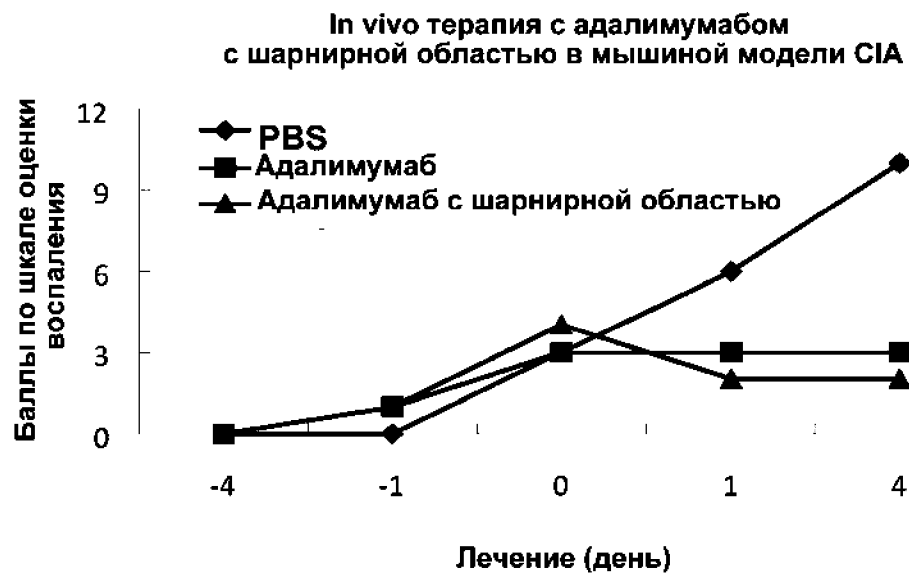
ФИГУРА 9



ФИГУРА 10



ФИГУРА 11

**ФИГУРА 12**