

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201692242** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2017.11.30

(22) Дата подачи заявки
2011.05.11

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИИ С ВЫСОКОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ АНТИТЕЛ**

(31) **61/334,986**

(32) **2010.05.14**

(33) **US**

(62) **201291226; 2011.05.11**

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Осслунд Тимоги Д. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Данное изобретение описывает композиции с высокой концентрацией антител, включающие иммуноглобулин к склеростину и ацетатную соль и/или ацетатный буфер, и способы их использования.

A1

201692242

201692242

A1

КОМПОЗИЦИИ С ВЫСОКОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ АНТИТЕЛ**ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

[0001] Данная заявка претендует на приоритет предварительной заявки на патент США No. 61/334986, поданной 14 мая 2010 г. и включенной во всей своей полноте в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Жидкие композиции с высокой концентрацией антител используют для доставки доз в очень малом объеме. Однако, композиции с высокой концентрацией белка обуславливают определенные проблемы. Одна из проблем заключается в нестабильности по причине образования частиц. Другая проблема заключается в повышенной вязкости как результат многочисленных межмолекулярных взаимодействий, вызванных макромолекулярной природой антител. Композиции с высокой вязкостью трудно производить, забирать в шприцы и вводить. Применение силы в производстве вязких композиций приводит к избыточному образованию пены, что, в свою очередь, ведет к денатурации и инаktivации активных биопрепаратов.

[0003] Патент США No. 6875432 и публикации заявок на патенты США No. 2006/0182740, 2007/0172479 и 2008/0160014 описывают композиции антител и способы их получения. Ни одна из этих публикаций не описывает представленные здесь антитела.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Данное изобретение основано на том открытии, что добавление кальция ацетата в небольших концентрациях, например, 5-10 мМ, снижает эффективную вязкость композиций, включающих высокую концентрацию выбранного антитела к склеростину. В отличие от этого, такая же концентрация кальция ацетата по существу не снижает вязкость композиций с другими антителами. В одном аспекте изобретения композиция является стерильной и в жидкой или восстановленной жидкой форме включает (а) антитело к склеростину в концентрации, по меньшей мере, 70 мг/мл, при этом

антитело включает набор из шести CDR, выбираемых из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-5 (AT-A и AT-1 CDR), 15-20 (AT-B CDR), 25-30 (AT-C CDR), 35-40 (AT-D CDR), 45-50 (AT-2 CDR), 55-60 (AT-3 и AT-15 CDR), 73-78 (AT-4 и AT-5 CDR), 91-96 (AT-6 CDR), 101-106 (AT-7 CDR), 111-116 (AT-8 CDR), 121-126 (AT-9 CDR), 131-136 (AT-10 CDR), 141-146 (AT-11 и AT-16 CDR), 159-164 (AT-12 CDR), 169-174 (AT-13 и AT-14 CDR), 187-192 (AT-17 и Ab-18 CDR), 201-206 (AT-19, AT-20 и Ab-23 CDR), 225-229 (AT-21 и AT-22 CDR) или 239-244 (AT-24 CDR); и (б) кальциевую соль в концентрации, варьирующей от примерно 1 мМ до примерно 20 мМ, или от примерно 5 мМ до примерно 10 мМ, при этом абсолютная вязкость композиции составляет примерно 10 сП или менее. В контексте данного изобретения абсолютная вязкость измеряется с использованием вискозиметра с конусом и плоскостью Brookfield LV-DVII со шпинделем CPE-40 с температурой соответствующей пробирки для образцов, которая регулируется циркулирующей водяной баней при постоянном значении 25°C.

[0005] В некоторых вариантах воплощения изобретения кальциевую соль выбирают из группы, состоящей из кальция ацетата, кальция карбоната и кальция хлорида. В одном варианте воплощения изобретения кальциевая соль представлена кальция ацетатом. С другой стороны, в некоторых вариантах воплощения изобретения кальциевая соль присутствует в концентрации, которая снижает вязкость композиции с антителом, по меньшей мере, на 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 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%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60% или более в сравнении с такой же композицией антитела, не включающей кальциевую соль.

[0006] В родственном аспекте изобретения композиция является стерильной и в жидкой или восстановленной жидкой форме включает (а) антитело к склеростину в концентрации от примерно 70 мг/мл до примерно 200 мг/мл, при этом антитело включает набор из шести CDR, выбираемых из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-5 (AT-A и AT-1 CDR), 15-20 (AT-B CDR), 25-30 (AT-C CDR),

35-40 (AT-D CDR), 45-50 (AT-2 CDR), 55-60 (AT-3 и AT-15 CDR), 73-78 (AT-4 и AT-5 CDR), 91-96 (AT-6 CDR), 101-106 (AT-7 CDR), 111-116 (AT-8 CDR), 121-126 (AT-9 CDR), 131-136 (AT-10 CDR), 141-146 (AT-11 и AT-16 CDR), 159-164 (AT-12 CDR), 169-174 (AT-13 и AT-14 CDR), 187-192 (AT-17 и Ab-18 CDR), 201-206 (AT-19, AT-20 и Ab-23 CDR), 225-229 (AT-21 и AT-22 CDR) или 239-244 (AT-24 CDR); и (б) кальциевую соль в концентрации, варьирующей от примерно 5 мМ до примерно 15 мМ, или от примерно 5 мМ до примерно 10 мМ, при этом абсолютная вязкость композиции составляет примерно 10 сП или менее. С другой стороны, в некоторых вариантах воплощения изобретения кальция ацетат присутствует в концентрации, которая снижает вязкость композиции с антителом, по меньшей мере, на 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 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%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60% или более в сравнении с такой же композицией антитела, не включающей кальция ацетат.

[0007] Кроме того, описан способ снижения вязкости белковой композиции, и такой способ включает добавление кальция ацетата в концентрации от примерно 1 мМ до примерно 20 мМ к композиции с иммуноглобулином к склеростину, при этом композиция включает иммуноглобулин в концентрации от примерно 70 мг/мл до примерно 200 мг/мл, и вязкость композиции с кальция ацетатом понижена в сравнении с вязкостью композиции антитела без кальция ацетата.

[0008] В другом аспекте изобретения композиция стерильна и имеет значение абсолютной вязкости примерно 10 сП или менее и включает: (а) AT-5 в концентрации, по меньшей мере, 70 мг/мл до примерно 200 мг/мл; (б) кальция ацетат в концентрации, варьирующей от примерно 1 мМ до примерно 20 мМ; и (в) полиол, такой как сахароза, например, в количестве, варьирующем от примерно 1% в/о до примерно 12% в/о. В определенных вариантах воплощения изобретения полиол присутствует в количестве, варьирующем от примерно 4% до 10%. В некоторых вариантах

воплощения изобретения иммуноглобулин включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 86 (вариабельный участок тяжелой цепи AT-5) и/или SEQ ID NO: 84 (вариабельный участок легкой цепи AT-5).

[0009] В другом аспекте изобретения композиция стерильна и имеет значение абсолютной вязкости примерно 10 сП или менее и включает: (а) AT-5 в концентрации, по меньшей мере, 70 мг/мл до примерно 200 мг/мл; (б) кальция ацетат в концентрации, варьирующей от примерно 1 мМ до примерно 20 мМ; и (в) полиол, такой как сахароза, например, в количестве, варьирующем от примерно 4% в/о до примерно 6% в/о.

[00010] В любом из предшествующих аспектов в некоторых вариантах воплощения изобретения композиция дополнительно включает (в) ацетатный буфер, например, натрия ацетат, в концентрации от примерно 5 мМ до примерно 15 мМ, или от примерно 5 мМ до примерно 10 мМ. В некоторых вариантах воплощения изобретения общая концентрация ацетата составляет от примерно 10 мМ до примерно 50 мМ, или от примерно 20 мМ до примерно 40 мМ.

[00011] В другом аспекте изобретения композиция является стерильной и в жидкой или восстановленной жидкой форме включает (а) антитело к склеростину в концентрации от примерно 70 мг/мл до примерно 200 мг/мл, при этом антитело включает набор из шести CDR, выбираемых из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-5 (AT-A и AT-1 CDR), 15-20 (AT-B CDR), 25-30 (AT-C CDR), 35-40 (AT-D CDR), 45-50 (AT-2 CDR), 55-60 (AT-3 и AT-15 CDR), 73-78 (AT-4 и AT-5 CDR), 91-96 (AT-6 CDR), 101-106 (AT-7 CDR), 111-116 (AT-8 CDR), 121-126 (AT-9 CDR), 131-136 (AT-10 CDR), 141-146 (AT-11 и AT-16 CDR), 159-164 (AT-12 CDR), 169-174 (AT-13 и AT-14 CDR), 187-192 (AT-17 и Ab-18 CDR), 201-206 (AT-19, AT-20 и Ab-23 CDR), 225-229 (AT-21 и AT-22 CDR) или 239-244 (AT-24 CDR); и (б) ацетатную соль и/или ацетатный буфер в концентрации, варьирующей от примерно 10 мМ до примерно 50 мМ ацетата, или от примерно 20 мМ до примерно 40 мМ ацетата, при этом абсолютная вязкость композиции составляет примерно 10 сП или менее. В некоторых вариантах воплощения изобретения

ацетатная соль и/или буфер включает кальция ацетат и/или натрия ацетат. С другой стороны, в некоторых вариантах воплощения изобретения ацетатная соль и/или буфер присутствует в концентрации, которая снижает вязкость композиции с антителом, по меньшей мере, на 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 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%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60% или более в сравнении с такой же композицией антитела, не включающей ацетатную соль и/или буфер.

[00012] В любом из предшествующих аспектов в некоторых вариантах воплощения изобретения общая концентрация ионов (катионов и анионов) в растворе составляет от примерно 20 мМ до примерно 70 мМ, или от примерно 30 мМ до примерно 60 мМ. В любом из таких вариантов воплощения изобретения общее значение осмоляльности составляет менее чем примерно 400 мОсм/л или 350 мОсм/л, и преимущественно близко к значению изотоничности, например, 250–350 мОсм/л. В некоторых вариантах воплощения изобретения композиция гипотонична. Например, в таких вариантах воплощения изобретения осмоляльность композиции менее чем примерно 250 мОсм/л. В других вариантах воплощения изобретения композиция гипертонична. Таким образом, в таких вариантах воплощения изобретения осмоляльность композиции более чем примерно 350 мОсм/л.

[00013] В любой описанной здесь композиции в некоторых вариантах воплощения изобретения антитело к склеростину в композиции может включать переменные участки тяжелой и/или легкой цепи любого антитела АТ-А, АТ-В, АТ-С, АТ-Д, АТ-2, АТ-3, АТ-4, АТ-5, АТ-6, АТ-7, АТ-8, АТ-9, АТ-10, АТ-11, АТ-12, АТ-15, АТ-16, АТ-17, АТ-19, АТ-21, АТ-23 или АТ-24. Таким образом, в специфических вариантах воплощения изобретения антитело включает аминокислотные последовательности: SEQ ID NO: 14 (АТ-1 переменный участок тяжелой цепи) и/или SEQ ID NO: 12 (АТ-1 переменный участок легкой цепи); или SEQ ID NO: 68 (АТ-15 переменный участок тяжелой цепи) и/или SEQ ID NO: 66 (АТ-15

вариабельный участок легкой цепи); или SEQ ID NO: 86 (AT-5
вариабельный участок тяжелой цепи) и/или SEQ ID NO: 84 (AT-5
вариабельный участок легкой цепи); или SEQ ID NO: 154 (AT-16
вариабельный участок тяжелой цепи) и/или SEQ ID NO: 152 (AT-16
вариабельный участок легкой цепи); или SEQ ID NO: 182 (AT-14
вариабельный участок тяжелой цепи) и/или SEQ ID NO: 180 (AT-14
вариабельный участок легкой цепи); или SEQ ID NO: 208 (AT-19
вариабельный участок тяжелой цепи) и/или SEQ ID NO: 207 (AT-19
вариабельный участок легкой цепи); или SEQ ID NO: 216 (AT-20
вариабельный участок тяжелой цепи) и/или SEQ ID NO: 214 (AT-20
вариабельный участок легкой цепи); или SEQ ID NO: 220 (AT-23
вариабельный участок тяжелой цепи) и/или SEQ ID NO: 218 (AT-23
вариабельный участок легкой цепи); или SEQ ID NO: 238 (AT-22
вариабельный участок тяжелой цепи) и/или SEQ ID NO: 236 (AT-22
вариабельный участок легкой цепи). В некоторых вариантах
воплощения изобретения антитело включает зрелые тяжелые и/или
легкие цепи любого антитела AT-A, AT-B, AT-C, AT-D, AT-2, AT-3,
AT-4, AT-5, AT-6, AT-7, AT-8, AT-9, AT-10, AT-11, AT-12, AT-15,
AT-16, AT-19, AT-21, AT-23 или AT-24. В некоторых вариантах
воплощения изобретения антитело включает аминокислотные
последовательности, полученные путем экспрессии в клетках-
хозяевах млекопитающих кДНК, кодирующей тяжелую и/или легкую
цепь, или, с другой стороны, вариабельный участок тяжелой и/или
легкой цепи любого антитела AT-A, AT-B, AT-C, AT-D, AT-2, AT-3,
AT-4, AT-5, AT-6, AT-7, AT-8, AT-9, AT-10, AT-11, AT-12, AT-15,
AT-16, AT-19, AT-23 или AT-24, как это описано в тексте данной
заявки.

[00014] В любой описанной здесь композиции в некоторых
вариантах воплощения изобретения антитело к склеростину
включает CDR или вариабельные участки тяжелой и легкой цепи,
или зрелые тяжелые и легкие цепи любого антитела AT-4 или AT-5;
AT-13 или AT-14; или AT-19, AT-20 или AT-23. В любой описанной
здесь композиции в некоторых вариантах воплощения изобретения
антитело связывается со склеростином SEQ ID NO: 1 с K_D 10^{-7} или
менее (меньшие значения обозначают высокую аффинность
связывания).

[00015] В любой описанной здесь композиции в некоторых вариантах воплощения изобретения антитело в композиции присутствует в концентрации, по меньшей мере, 120 мг/мл, или, по меньшей мере, 140 мг/мл. В любой описанной здесь композиции в некоторых вариантах воплощения изобретения абсолютная вязкость композиции составляет от примерно 8 сП или менее, или примерно 6 сП или менее. В альтернативных вариантах воплощения изобретения антитело в композиции присутствует в концентрации от примерно 70 мг/мл до примерно 130 мг/мл, при этом абсолютная вязкость композиции составляет примерно 10 сП или менее.

[00016] В некоторых вариантах воплощения изобретения любая описанная здесь композиция дополнительно включает полиол, такой как сахароза, например, в количестве, варьирующем от примерно 4% в/о до примерно 6%. В некоторых вариантах воплощения изобретения композиция включает примерно 9% сахарозы. В некоторых вариантах воплощения изобретения любая описанная здесь композиция в некоторых случаях включает другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, например, соль, буфер, аминокислоту, стабилизатор, полиол, другой регулирующий тоничность агент, сурфактант, наполнитель, криопротектор, лиопротектор, антиоксидант, ион металла, хелатный агент и/или консервант. В некоторых вариантах воплощения изобретения композиция включает сурфактант в количестве менее 0,05% по весу.

[00017] В любой описанной здесь композиции в некоторых вариантах воплощения изобретения композиция имеет значение pH, варьирующее от примерно 4,5 до 6, или от примерно 5 до примерно 6, или от примерно 5 до примерно 5,5. В некоторых вариантах воплощения изобретения pH композиции составляет 5,2.

[00018] Данное изобретение также описывает способы использования описанных здесь композиций в лечении любого нарушения, ассоциированного с пониженной плотностью кости, включая, но не ограничиваясь, следующие: ахондроплазия, клейдокраниальный дизостоз, энхондроматоз, фиброзная дисплазия, болезнь Гоше, гипофосфатемический рахит, синдром Марфана, множественный наследственный экзостоз, нейрофиброматоз,

незавершенный остеогенез, остеопетроз, остеопойкилоз, склеротические поражения, псевдоартрит, пиогенный остеомиелит, периодонтальная болезнь, потеря кости, вызванная противоэпилептическими препаратами, первичный или вторичный гиперпаратирозидизм, синдром наследственного гиперпаратирозидизма, потеря кости, вызванная состоянием невесомости, остеопороз у мужчин, постменопаузальная потеря кости, остеоартрит, почечная остеодистрофия, инфильтративные нарушения кости, потеря кости в ротовой полости, остеонекроз челюсти, ювенильная болезнь Паджета, мелореостоз, метаболическая болезнь кости, мастоцитоз, серповидноклеточная анемия/болезнь, потеря кости, вызванная трансплантацией органов, потеря кости, вызванная трансплантацией почки, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит, эпилепсия, ювенильный артрит, талассемия, мукополисахаридоз, болезнь Фабри, синдром Тернера, синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, лепра, болезнь Пертеса, подростковый идиопатический сколиоз, мультисистемное воспалительное заболевание младенцев, синдром Уинчестера, болезнь Менкеса, болезнь Уилсона, ишемическая костная болезнь (такая как болезнь Легг-Кальве-Пертеса или региональный мигрирующий остеопороз), состояния анемии, состояния, вызванные стероидами, потеря кости, вызванная глюкокортикоидами, потеря кости, вызванная гепарином, нарушения костного мозга, цинга, нарушение питания, дефицит кальция, остеопороз, остеопения, алкоголизм, хроническое заболевание печени, постменопаузальное состояние, хронические воспалительные состояния, ревматоидный артрит, воспалительная болезнь кишечника, язвенный колит, воспалительный колит, болезнь Крона, олигоменорея, аменорея, беременность, сахарный диабет, гипертириозидизм, нарушения щитовидной железы, нарушения паращитовидной железы, болезнь Кушинга, акромегалия, гипогонадия, иммобилизация или дисфункция, синдром симпатической рефлекторной дистрофии, региональный остеопороз, размягчение костей, потеря кости, связанная с заменой сустава, ВИЧ-ассоциированная потеря кости, потеря кости, вызванная

недостатком гормона роста, потеря кости, вызванная кистозным фиброзом, потеря кости, вызванная химиотерапией, потеря кости, вызванная опухолью, потеря кости, вызванная раком, потеря кости, вызванная абляционной терапией гормонами, множественная миелома, потеря кости, вызванная препаратами, нервная анорексия, потеря лицевых костей, вызванная заболеванием, потеря кости черепа, вызванная заболеванием, потеря кости челюсти, вызванная заболеванием, потеря кости свода черепа, вызванная заболеванием, потеря кости, вызванная старением, потеря костей лица, вызванная старением, потеря кости черепа, вызванная старением, потеря кости челюсти, вызванная старением, потеря кости свода черепа, вызванная старением, или потеря кости, вызванная полетом в космос.

[00019] Описанные здесь композиции в некоторых вариантах воплощения изобретения используют для улучшения результатов ортопедических процедур, стоматологических процедур, имплантации, замены сустава, забора кости, косметической операции на кости и восстановления кости, такого как заживление перелома, заживление без срастания, замедленное заживление со срастанием и реконструкция костей лица. Одна или несколько композиций могут вводиться до, во время и/или после процедуры, замены, отбора, операции или восстановления.

[00020] Такие способы могут включать введение композиции в терапевтически эффективном количестве, т.е. количестве, эффективном для улучшения плотности кости, и могут дополнительно включать введение второго терапевтического агента.

[00021] Кроме того, данное изобретение описывает ампулу, набор или контейнер, например, предварительно наполненный шприц или устройство для введения, включающее описанную здесь композицию, и, в некоторых случаях, этикетку, включающую инструкции по использованию соответствующего объема или количества композиции, необходимого для получения дозы примерно 0,5-20 мг/кг, или 0,5-10 мг/кг на массу тела пациента.

[00022] Следует понимать, что в то время как различные варианты воплощения изобретения описывают с использованием

слова «включать», в других обстоятельствах также могут быть описаны родственные варианты воплощения изобретения с использованием выражения «состоять из» или «состоять по существу из». Следует отметить, что термины в единственном числе обозначают единственное или множественное количество, например, термин «молекула иммуноглобулина» обозначает одну или более молекул иммуноглобулина. Таким образом, термины единственного числа, а также термины «один или несколько» и «по меньшей мере, один» могут использоваться взаимозаменяемым образом.

[00023] Следует также понимать, что при описании диапазонов значений, представленное значение может быть индивидуальным значением в указанном диапазоне. Например, «рН от примерно рН 4 до примерно рН 6» обозначает, не ограничиваясь, рН 4; 4,2; 4,6; 5,1; 5,5 и т.д. и любое значение между данными значениями. Кроме того, «рН от примерно рН 4 до примерно рН 6» не должен рассматриваться только как рН композиции в рамках 2 единиц рН в диапазоне от рН 4 до рН 6 во время хранения, это может обозначать значение, включенное в данной диапазон рН раствора, и значение рН остается забуференным при примерном значении рН. В некоторых вариантах воплощения изобретения использование термина «примерно» обозначает указанное значение плюс или минус 5%, 10%, 15% или более от указанного значения. Фактическая вариация значения должна определяться из контекста.

[00024] В любом описанном здесь диапазоне конечные точки диапазона включены в диапазон. Однако описание также предусматривает одинаковые диапазоны, в которых исключены нижняя и/или верхняя конечная точка. Дополнительные детали и вариации изобретения будут очевидны специалистам в данной области из всей заявки, включая графические материалы и детальное описание, и все такие детали и вариации являются аспектами данного изобретения. Подобным образом, описанные здесь характеристики изобретения могут быть рекомбинированы в дополнительные варианты воплощения изобретения, которые также рассматриваются как аспекты изобретения, независимо от того,

указана ли такая комбинация характеристик в качестве аспекта или варианта воплощения изобретения в заявке. Кроме того, только те ограничения, которые описаны в тексте данной заявки как критические для изобретения, должны рассматриваться таковыми; варианты изобретения без ограничений, который не были описаны в данной заявке как критические, относятся к аспектам изобретения.

ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00025] Данное изобретение описывает композиции, включающие высокие концентрации антитела, содержащего кальциевые соли и/или ацетаты или буферы для снижения вязкости, способы использования таких композиций и контейнеры или наборы, включающие такие композиции.

[00026] I. Антитела по изобретению

[00027] В некоторых вариантах воплощения изобретения антитело к склеростину в композиции присутствует в концентрации, по меньшей мере, примерно 70 мг/мл, примерно 71 мг/мл, примерно 72 мг/мл, примерно 73 мг/мл, примерно 74 мг/мл, примерно 75 мг/мл, примерно 76 мг/мл, примерно 77 мг/мл, примерно 78 мг/мл, примерно 79 мг/мл, примерно 80 мг/мл, примерно 81 мг/мл, примерно 82 мг/мл, примерно 83 мг/мл, примерно 84 мг/мл, примерно 85 мг/мл, примерно 86 мг/мл, примерно 87 мг/мл, примерно 88 мг/мл, примерно 89 мг/мл, примерно 90 мг/мл, примерно 91 мг/мл, примерно 92 мг/мл, примерно 93 мг/мл, примерно 94 мг/мл, примерно 95 мг/мл, примерно 96 мг/мл, примерно 97 мг/мл, примерно 98 мг/мл, примерно 99 мг/мл, примерно 100 мг/мл, примерно 101 мг/мл, примерно 102 мг/мл, примерно 103 мг/мл, примерно 104 мг/мл, примерно 105 мг/мл, примерно 106 мг/мл, примерно 107 мг/мл, примерно 108 мг/мл, примерно 109 мг/мл, примерно 110 мг/мл, примерно 111 мг/мл, примерно 112 мг/мл, примерно 113 мг/мл, примерно 114 мг/мл, примерно 115 мг/мл, примерно 116 мг/мл, примерно 117 мг/мл, примерно 118 мг/мл, примерно 119 мг/мл, примерно 120 мг/мл, примерно 121 мг/мл, примерно 122 мг/мл, примерно 123 мг/мл, примерно 124 мг/мл, примерно 125 мг/мл, примерно 126 мг/мл, примерно 127 мг/мл, примерно 128 мг/мл,

примерно 129 мг/мл, примерно 130 мг/мл, примерно 131 мг/мл, примерно 132 мг/мл, примерно 132 мг/мл, примерно 133 мг/мл, примерно 134 мг/мл, примерно 135 мг/мл, примерно 136 мг/мл, примерно 137 мг/мл, примерно 138 мг/мл, примерно 139 мг/мл, примерно 140 мг/мл, примерно 141 мг/мл, примерно 142 мг/мл, примерно 143 мг/мл, примерно 144 мг/мл, примерно 145 мг/мл, примерно 146 мг/мл, примерно 147 мг/мл, примерно 148 мг/мл, примерно 149 мг/мл, примерно 150 мг/мл, примерно 151 мг/мл, примерно 152 мг/мл, примерно 153 мг/мл, примерно 154 мг/мл, примерно 155 мг/мл, примерно 156 мг/мл, примерно 157 мг/мл, примерно 158 мг/мл, примерно 159 мг/мл или примерно 160 мг/мл, и может находиться в диапазоне до, например, примерно 300 мг/мл, примерно 290 мг/мл, примерно 280 мг/мл, примерно 270 мг/мл, примерно 260 мг/мл, примерно 250 мг/мл, примерно 240 мг/мл, примерно 230 мг/мл, примерно 220 мг/мл, примерно 210 мг/мл, примерно 200 мг/мл, примерно 190 мг/мл, примерно 180 мг/мл или примерно 170 мг/мл. Любой диапазон с комбинацией указанных выше конечных точек предусмотрен, включая, но не ограничиваясь: от примерно 70 мг/мл до примерно 250 мг/мл, от примерно 70 мг/мл до примерно 200 мг/мл, от примерно 70 мг/мл до примерно 160 мг/мл, от примерно 100 мг/мл до примерно 250 мг/мл, от примерно 100 мг/л до примерно 200 мг/мл, или от примерно 100 мг/мл до примерно 180 мг/мл.

[00028] Антитела АТ-А, АТ-В, АТ-С, АТ-Д, АТ-1, АТ-2, АТ-3, АТ-4, АТ-5, АТ-6, АТ-7, АТ-8, АТ-9, АТ-10, АТ-11, АТ-12, АТ-13, АТ-14, АТ-15, АТ-16, АТ-17, АТ-18, АТ-19, АТ-20, АТ-21, АТ-22, АТ-23 и АТ-24 были описаны ранее в публикации заявки на патент США 2007/0110747, содержание которой, включая список последовательностей, включено сюда во всей своей полноте посредством ссылки.

[00029] Описанные здесь антитела к склеростину связываются со склеростином с SEQ ID NO: 1 и K_D 10^{-6} или менее, или 10^{-7} или менее, или 10^{-8} или менее, или 10^{-9} или менее (чем ниже значение, тем больше аффинность связывания). Аффинность может быть определена любым известным в науке способом, включая анализ Biacore.

[00030] В некоторых типичных вариантах воплощения изобретения антитело включает тяжелые и/или легкие цепи любого антитела АТ-А, АТ-В, АТ-С, АТ-Д, АТ-2, АТ-3, АТ-4, АТ-5, АТ-6, АТ-7, АТ-8, АТ-9, АТ-10, АТ-11, АТ-12, АТ-15, АТ-16, АТ-19, АТ-21, АТ-23 или АТ-24. Аминокислотные последовательности зрелых легких цепей антител полной длины АТ-А, АТ-В, АТ-С, АТ-Д, АТ-2, АТ-3, АТ-4, АТ-5, АТ-6, АТ-7, АТ-8, АТ-9, АТ-10, АТ-11, АТ-12, АТ-15, АТ-16, АТ-17, АТ-19, АТ-23 и АТ-24, включая константный участок, представлены SEQ ID NO: 8, 22, 32, 42, 52, 62, 80, 88, 98, 108, 118, 128, 138, 148, 166, 176, 184, 70, 210 222 и 246, соответственно. Аминокислотные последовательности зрелых тяжелых цепей антител полной длины АТ-А, АТ-В, АТ-С, АТ-Д, АТ-2, АТ-3, АТ-4, АТ-5, АТ-6, АТ-7, АТ-8, АТ-9, АТ-10, АТ-11, АТ-12, АТ-15, АТ-16, АТ-19, АТ-23 и АТ-24, включая константный участок, представлены SEQ ID NO: 10, 24, 34, 44, 54, 64, 82, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 168, 178, 186, 72, 224 и 248, соответственно.

[00031] Соответствующие последовательности кДНК, кодирующие легкие цепи антител полной длины АТ-А, АТ-В, АТ-С, АТ-Д, АТ-2, АТ-3, АТ-4, АТ-5, АТ-6, АТ-7, АТ-8, АТ-9, АТ-10, АТ-11, АТ-12, АТ-15, АТ-16, АТ-19, АТ-23 и АТ-24, включая константный участок, представлены SEQ ID NO: 7, 21, 31, 41, 51, 61, 79, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 165, 175, 183, 69, 209, 221 и 245, соответственно. Соответствующие последовательности кДНК, кодирующие тяжелые цепи антител полной длины, включая константный участок антител АТ-А, АТ-В, АТ-С, АТ-Д, АТ-2, АТ-3, АТ-4, АТ-5, АТ-6, АТ-7, АТ-8, АТ-9, АТ-10, АТ-11, АТ-12, АТ-15, АТ-16, АТ-19, АТ-23 и АТ-24, представлены SEQ ID NO: 9, 23, 33, 43, 53, 63, 81, 89, 99, 109, 119, 129, 139, 149, 167, 177, 185, 71, 211, 223 и 247, соответственно.

[00032] В других типичных вариантах воплощения изобретения антитело включает переменный участок тяжелой и/или легкой цепи любого антитела АТ-А, АТ-В, АТ-С, АТ-Д, АТ-2, АТ-3, АТ-4, АТ-5, АТ-6, АТ-7, АТ-8, АТ-9, АТ-10, АТ-11, АТ-12, АТ-15, АТ-16, АТ-17, АТ-19, АТ-21, АТ-23 или АТ-24. Например, антитело включает SEQ ID NO: 14 (АТ-1 переменный участок тяжелой цепи)

и/или SEQ ID NO: 12 (AT-1 переменный участок легкой цепи);
или SEQ ID NO: 68 (AT-15 переменный участок тяжелой цепи)
и/или SEQ ID NO: 66 (AT-15 переменный участок легкой цепи);
или SEQ ID NO: 86 (AT-5 переменный участок тяжелой цепи)
и/или SEQ ID NO: 84 (AT-5 переменный участок легкой цепи);
или SEQ ID NO: 154 (AT-16 переменный участок тяжелой цепи)
и/или SEQ ID NO: 152 (AT-16 переменный участок легкой цепи);
или SEQ ID NO: 182 (AT-14 переменный участок тяжелой цепи)
и/или SEQ ID NO: 180 (AT-14 переменный участок легкой цепи);
или SEQ ID NO: 208 (AT-19 переменный участок тяжелой цепи)
и/или SEQ ID NO: 207 (AT-19 переменный участок легкой цепи);
или SEQ ID NO: 216 (AT-20 переменный участок тяжелой цепи)
и/или SEQ ID NO: 214 (AT-20 переменный участок легкой цепи);
или SEQ ID NO: 220 (AT-23 переменный участок тяжелой цепи)
и/или SEQ ID NO: 218 (AT-23 переменный участок легкой цепи);
или SEQ ID NO: 238 (AT-22 переменный участок тяжелой цепи)
и/или SEQ ID NO: 236 (AT-22 переменный участок легкой цепи).

[00033] В некоторых вариантах воплощения изобретения антитело включает CDR с последовательностями SEQ ID NO: 1-5 (AT-A и AT-1 CDR), или 15-20 (AT-B CDR), или 25-30 (AT-C CDR), или 35-40 (AT-D CDR), или 45-50 (AT-2 CDR), или 55-60 (AT-3 и AT-15 CDR), или 73-78 (AT-4 и AT-5 CDR), или 91-96 (AT-6 CDR), или 101-106 (AT-7 CDR), или 111-116 (AT-8 CDR), или 121-126 (AT-9 CDR), или 131-136 (AT-10 CDR), или 141-146 (AT-11 и AT-16 CDR), или 159-164 (AT-12 CDR), или 169-174 (AT-13 и AT-14 CDR), или 187-192 (AT-17 и AT-18 CDR), или 201-206 (AT-19, AT-20 и AT-23 CDR), или 225-229 (AT-21 и AT-22 CDR), или 239-244 (AT-24 CDR).

[00034] В некоторых вариантах воплощения изобретения антитело включает аминокислотные последовательности, полученные путем экспрессии в клетках-хозяевах млекопитающих кДНК, кодирующей тяжелую и/или легкую цепь, или, с другой стороны, переменный участок тяжелой и/или легкой цепи любого антитела AT-A, AT-B, AT-C, AT-D, AT-2, AT-3, AT-4, AT-5, AT-6, AT-7, AT-8, AT-9, AT-10, AT-11, AT-12, AT-15, AT-16, AT-19, AT-23 или AT-24, как это описано в тексте данной заявки. В любой

описанной здесь композиции в некоторых вариантах воплощения изобретения антитело представлено тетрамерным иммуноглобулином, состоящим из двух тяжелых цепей и двух легких цепей.

[00035] В некоторых вариантах воплощения изобретения антитело включает CDR любого антитела AT-A, AT-B, AT-C, AT-D, AT-2, AT-3, AT-4, AT-5, AT-6, AT-7, AT-8, AT-9, AT-10, AT-11, AT-12, AT-15, AT-16, AT-19, AT-23 или AT-24, и включает тяжелую и/или легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична тяжелой и/или легкой цепи антитела AT-A, AT-B, AT-C, AT-D, AT-2, AT-3, AT-4, AT-5, AT-6, AT-7, AT-8, AT-9, AT-10, AT-11, AT-12, AT-15, AT-16, AT-19, AT-23 или AT-24, соответственно. В некоторых вариантах воплощения изобретения антитело включает CDR любого антитела AT-A, AT-B, AT-C, AT-D, AT-2, AT-3, AT-4, AT-5, AT-6, AT-7, AT-8, AT-9, AT-10, AT-11, AT-12, AT-15, AT-16, AT-19, AT-23 или AT-24, и включает тяжелую и/или легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична тяжелой и/или легкой цепи антитела AT-A, AT-B, AT-C, AT-D, AT-2, AT-3, AT-4, AT-5, AT-6, AT-7, AT-8, AT-9, AT-10, AT-11, AT-12, AT-15, AT-16, AT-19, AT-23 или AT-24, соответственно.

[00036] В некоторых вариантах воплощения изобретения антитело:

[00037] 1) сохраняет любой один, два, три, четыре, пять или шесть CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и/или CDRL3 любого антитела AT-A, AT-B, AT-C, AT-D, AT-1, AT-2, AT-3, AT-4, AT-5, AT-6, AT-7, AT-8, AT-9, AT-10, AT-11, AT-12, AT-13, AT-14, AT-15, AT-16, AT-17, AT-18, AT-19, AT-20, AT-21, AT-22, AT-23 или AT-24, в некоторых случаях включая одну или две мутации в таких CDR,

[00038] 2) сохраняет все CDRH1, CDRH2, CDRH3, или переменный участок тяжелой цепи любого антитела AT-A, AT-B, AT-C, AT-D, AT-1, AT-2, AT-3, AT-4, AT-5, AT-6, AT-7, AT-8, AT-9, AT-10, AT-11, AT-12, AT-13, AT-14, AT-15, AT-16, AT-17, AT-18, AT-19, AT-20, AT-21, AT-22, AT-23 или AT-24, в некоторых

случаях включая одну или две мутации в таких CDR,

[00039] 3) сохраняет все CDRL1, CDRL2, CDRL3, или переменный участок легкой цепи любого антитела AT-A, AT-B, AT-C, AT-D, AT-1, AT-2, AT-3, AT-4, AT-5, AT-6, AT-7, AT-8, AT-9, AT-10, AT-11, AT-12, AT-13, AT-14, AT-15, AT-16, AT-17, AT-18, AT-19, AT-20, AT-21, AT-22, AT-23 или AT-24, в некоторых случаях включая одну или две мутации в таких CDR,

[00040] 4) связывается с одной и той же самой антигенной детерминантой склеростина, что и антитело AT-A, AT-B, AT-C, AT-D, AT-1, AT-2, AT-3, AT-4, AT-5, AT-6, AT-7, AT-8, AT-9, AT-10, AT-11, AT-12, AT-13, AT-14, AT-15, AT-16, AT-17, AT-18, AT-19, AT-20, AT-21, AT-22, AT-23 или AT-24, например, как это определено с помощью рентгеновской кристаллографии, или аминокислотой с петлей, образованной аминокислотами 86-111 последовательности SEQ ID NO: 249; и/или

[00041] 5) конкурирует с антителом AT-A, AT-B, AT-C, AT-D, AT-1, AT-2, AT-3, AT-4, AT-5, AT-6, AT-7, AT-8, AT-9, AT-10, AT-11, AT-12, AT-13, AT-14, AT-15, AT-16, AT-17, AT-18, AT-19, AT-20, AT-21, AT-22, AT-23 или AT-24 за связывание со склеростином более чем примерно на 75%, более чем примерно на 80%, или более чем примерно на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% или 95%.

[00042] В некоторых вариантах воплощения изобретения антитело включает все три CDR легкой цепи, переменный участок зрелой легкой цепи, все три CDR тяжелой цепи, переменный участок зрелой тяжелой цепи, все шесть CDR, или переменный участок зрелой легкой цепи и зрелой тяжелой цепи. В некоторых типичных вариантах воплощения изобретения два CDR легкой цепи из антитела могут быть скомбинированы с третьим CDR легкой цепи из другого антитела. С другой стороны, CDRL1 из одного антитела может быть скомбинирован с CDRL2 из другого антитела и CDRL3 из третьего антитела, в частности, в случаях с высокой степенью гомологичности CDR. Подобным образом, два CDR тяжелой цепи из антитела могут быть скомбинированы с третьим CDR тяжелой цепи из другого антитела, или CDRH1 из одного антитела может быть скомбинирован с CDRH2 из другого антитела и CDRH3 из третьего

антитела, в частности, в случаях с высокой степенью гомологичности CDR.

[00043] Термин «антитело» обозначает интактное антитело или его связующийся фрагмент. Антитело может включать полную молекулу антитела (включая поликлональные, моноклональные, химерные, гуманизированные легкие и/или тяжелые цепи полной длины цепи или версии цепей человека), или включать ее антигенсвязующий фрагмент. Фрагменты антитела включают фрагменты $F(ab')_2$, Fab, Fab', Fv, Fc и Fd, и могут быть включены в однодоменные антитела, одноцепочечные антитела, макситела, минитела, интратела, диатела, триатела, тетратела, v-NAR и bis-scFv (см., например, Hollinger and Hudson, *Nature Biotechnology*, 23(9): 1126-1136 (2005)).

[00044] «Выделенное» антитело в контексте данной заявки обозначает антитело, которое было идентифицировано и сепарировано от компонента в своей естественной среде. Загрязняющие (примесные) компоненты в естественной среде представляют собой материалы, которые могут помешать диагностическому или терапевтическому использованию антитела, и такие материалы могут включать ферменты, гормоны и другие белковые и небелковые растворенные вещества. В определенных вариантах воплощения изобретения антитело будет очищаться (1) до значения более 95% по весу антитела, и наиболее преимущественно более чем 99% по весу; (2) до степени, достаточной для получения, по меньшей мере, 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности; или (3) до достижения однородности, определяемой способом электрофореза в полиакриламидном геле в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях с использованием Кумасси синего или, преимущественно, серебрянки. Изолированное и встречающееся в природе антитело включает антитело *in situ* в рекомбинантных клетках, при этом, по меньшей мере, один компонент естественной среды антитела будет отсутствовать. Как правило, изолированное антитело будут получать, по меньшей мере, с одним этапом очистки.

[00045] «Иммуноглобулин» или «нативное антитело»

представлено тетрамерным гликопротеином. Во встречающемся в природе иммуноглобулине каждый тетрамер состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, каждая пара имеет одну «легкую» (примерно 25 кДа) и одну «тяжелую» цепь (примерно 50-70 кДа). Аминотерминальный участок каждой цепи включает «вариабельный» («V») участок с примерно 100-110 или более аминокислотами, которые преимущественно ответственны за распознавание антигена. Карбоксильный терминальный участок каждой цепи определяет константный участок, преимущественно ответственный за эффекторную функцию. Иммуноглобулины могут принадлежать к различным классам в зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелых цепей. Тяжелые цепи классифицируют как мю (μ), дельта (Δ), гамма (γ), альфа (α) и эпсилон (ϵ), и определяют изотип антитела как IgM, IgD, IgG, IgA и IgE, соответственно. Многие из них могут быть разделены на подклассы или изотипы, например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Различные изотипы обладают различными эффекторными функциями, например, изотипы IgG1 и IgG3 обладают антителозависимой клеточной цитотоксичной активностью (АЗКЦ). Легкие цепи человека классифицируют как каппа (κ) и лямбда (λ) легкие цепи. В легких и тяжелых цепях вариабельные и константные участки соединены «J» участком, содержащим примерно 12 или более аминокислот, при этом тяжелая цепь также включает «D» участок, включающий примерно 10 или более аминокислот. См. в целом, *Fundamental Immunology*, Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)).

[00046] Аллотипы являются вариациями последовательности антитела, часто в константном участке, и могут быть иммуногенными и кодироваться специфическими аллелями у человека. Аллотипы были идентифицированы для пяти генов IGHC человека, а именно IGHG1, IGHG2, IGHG3, IGHA2 и IGHE, и обозначены как G1m, G2m, G3m, A2m и Em, соответственно. Известно, по меньшей мере, 18 Gm аллотипов: nG1m(1), nG1m(2), G1m (1, 2, 3, 17) или G1m (a, x, f, z), G2m (23) или G2m (n), G3m (5, 6, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 21, 24, 26, 27, 28) или G3m (b1, c3, b5, b0, b3, b4, s, t, g1, c5, u, v, g5). Существует

два аллотипа A2m: A2m(1) и A2m(2).

[00047] Термин «гипервариабельный участок» обозначает аминокислотные остатки из определяющего комплементарность участка или CDR (т.е. остатки 24-34 (L1), 50-56 (L2) и 89-97 (L3) в вариабельном домене легкой цепи и 31-35 (H1), 50-65 (H2) и 95-102 (H3) в вариабельном домене тяжелой цепи, как это описано в Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). Даже отдельный CDR может распознать и связать антиген, но с меньшей аффинностью, чем полный антигенсвязующий сайт, содержащий все CDR.

[00048] Альтернативное определение остатков из гипервариабельной «петли» описано в Chothia et al., *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (1987) как остатки 26-32 (L1), 50-52 (L2) и 91-96 (L3) в вариабельном домене легкой цепи и 26-32 (H1), 53-55 (H2) и 96-101 (H3) в вариабельном домене тяжелой цепи.

[00049] Остатки «каркасного» участка или FR представлены остатками вариабельного домена в отличие от остатков гипервариабельного участка.

[00050] «Фрагменты антитела» включают участок интактного иммуноглобулина, преимущественно антигенсвязывающего или вариабельного участка интактного антитела, и включают мультиспецифические (биспецифические, триспецифические и т.д.) антитела, образованные из фрагментов антител. Фрагменты иммуноглобулинов могут быть получены с использованием рекомбинантных способов ДНК или путем ферментативного или химического расщепления интактных антител.

[00051] Неограничивающие примеры фрагментов антитела включают Fab, Fab', F(ab')₂, Fv (вариабельный участок), доменные антитела (дАТ, содержащие домен VH) (Ward et al., *Nature* 341:544-546, 1989), фрагменты определяющих комплементарность участков (CDR), одноцепочечные антитела (scFv, содержащий домены VH и VL на одной полипептидной цепи) (Bird et al., *Science* 242:423-426, 1988, и Huston et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883, 1988, в некоторых случаях

включая полипептидный линкер; и в некоторых случаях мультиспецифический, Gruber et al., *J. Immunol.* 152:5368 (1994)), фрагменты одноцепочечного антитела, диател (домены VH и VL на одной полипептидной цепи, которая сопрягается комплементарно с доменами VL и VH другой цепи) (EP 404097; WO 93/11161; и Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)), триател, тетрател, минител (scFv, слитого с CH3 посредством пептидного линкера (без шарнирного участка) или посредством шарнирного участка IgG) (Olafsen, et al., *Protein Eng Des Sel.* 2004 Apr;17(4):315-23), линейных антител (тандемные сегменты Fd (VH -CH1-VH -CH1) (Zapata et al., *Protein Eng.*, 8(10):1057-1062 (1995)); хелатных рекомбинантных антител (crAb, который может связываться с двумя прилегающими антигенными детерминантами на одном и том же антигене) (Neri et al., *J Mol Biol.* 246:367-73, 1995), бител (биспецифический Fab-scFv) или трител (триспецифический Fab-(scFv)(2)) (Schoonjans et al., *J Immunol.* 165:7050-57, 2000; Willems et al., *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 786:161-76, 2003), интрател (Biocca, et al., *EMBO J.* 9:101-108, 1990; Colby et al., *Proc Natl Acad Sci USA.* 101:17616-21, 2004), которые также могут включать последовательности для клеточной сигнализации, сохраняющие или направляющие антитело внутрь клетки (Mhashilkar et al, *EMBO J* 14:1542-51, 1995; Wheeler et al., *FASEB J.* 17:1733-5, 2003), транстел (проникающие через клетку антитела, содержащие домен белковой трансдукции (PTD), слитый с scFv (Heng et al., *Med Hypotheses.* 64:1105-8, 2005), нанотел (вариабельный домен тяжелой цепи примерно 15 кДа) (Cortez-Retamozo et al., *Cancer Research* 64:2853-57, 2004), небольших модульных иммунопрепаратов (SMIP) (WO03/041600, публикация патента США 20030133939 и публикация патента США 20030118592), белка, слитого с антигенсвязующим доменом иммуноглобулина, антитела верблюдовых (в которых VH рекомбинируется с константным участком, который содержит шарнирный участок, домены CH1, CH2 и CH3) (Desmyter et al., *J. Biol. Chem.* 276:26285-90, 2001; Ewert et al., *Biochemistry* 41:3628-36, 2002; публикация патентов США No. 20050136049 и 20050037421),

антитела, содержащего VHH, тяжелой цепи антитела (HCAb, гомодимеров двух тяжелых цепей со структурой H2L2), или вариантов или их производных, и полипептидов, содержащих, по меньшей мере, участок иммуноглобулина, достаточного для придания надлежащего связывания антигена полипептиду, таким как последовательность CDR, с сохранением требуемой биологической активности антителом.

[00052] В контексте данного изобретения термин «вариант» обозначает полипептидную последовательность антитела, содержащую, по меньшей мере, одну замену, делецию или вставку аминокислоты в переменном участке или фрагменте, эквивалентном переменному участку, при условии, что такой вариант сохраняет требуемую аффинность связывания или биологическую активность. Кроме того, антитела, как это описано в тексте данной заявки, могут иметь модификации аминокислот в константном участке для модификации эффекторной функции антитела, включая время полужизни или выведение, АЗКЦ и/или КЗЦ. Такие модификации могут улучшать фармакокинетику или повышать эффективность антитела в лечении, например, рака. См. Shields et al., J. Biol. Chem., 276(9):6591-6604 (2001) (включено в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки). В случае IgG1 модификации в константном участке, в частности, в шарнирном участке или CH2, могут повышать или снижать эффекторную функцию, включая АЗКЦ и/или КЗЦ. В других вариантах воплощения изобретения константный участок IgG2 модифицирован для снижения образования агрегата антитело-антиген. В случае IgG4 модификации в константном участке, в частности, в шарнирном участке, могут снижать образование полуантител.

[00053] Термин «модификация» при использовании к антителам или описанным здесь полипептидам, включает, но не ограничивается, изменения одной или более аминокислот (включая замены, вставки или делеции); химические модификации, которые не влияют на активность связывания гепсидина; ковалентную модификацию путем конъюгации с терапевтическими или диагностическими агентами; мечение (например, радионуклидами

или различными ферментами); ковалентное присоединение полимера, такое как пэгилирование (дериватизация с полиэтиленгликолем) и вставку или замещение путем химического синтеза не встречающихся в природе аминокислот. В некоторых вариантах воплощения изобретения модифицированные полипептиды (включая антитела) по изобретению сохраняют связующие свойства немодифицированных молекул по изобретению.

[00054] Термин «производное» при использовании в контексте антител или полипептидов по изобретению обозначает антитела или полипептиды, модифицированные ковалентно путем конъюгации с терапевтическими или диагностическими агентами, меченая (например, радионуклидами или различными ферментами), ковалентным присоединением полимера, таким как пэгилирование (дериватизация полиэтиленгликолем), и вставкой или замещением путем химического синтеза не встречающихся в природе аминокислот. В некоторых вариантах воплощения изобретения производные по изобретению сохраняют связующие свойства недериватизированных молекул по изобретению.

[00055] Способы получения биспецифических или других мультиспецифических антител известны в науке и включают химическое перекрестное связывание, использование лейциновых молний [Kostelny et al., J. Immunol. 148:1547-1553, 1992]; способ диатела [Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-48, 1993]; димеры scFv [Gruber et al., J. Immunol. 152: 5368, 1994], линейные антитела [Zapata et al., Protein Eng. 8:1057-62, 1995]; и хелатные рекомбинантные антитела [Neri et al., J Mol Biol. 246:367-73, 1995].

[00056] Белки и небелковые агенты могут быть конъюгированы с антителами с использованием известных в науке способов. Способы конъюгации включают прямое связывание, связывание посредством ковалентно присоединенных линкеров и связывание со специфическими связующимися парами (например, авидин-биотин). Такие способы включают, например, способы, описанные в Greenfield et al., Cancer Research 50, 6600-6607 (1990) для конъюгации доксорубина и способы, описанные в Arnon et al., Adv. Exp. Med. Biol. 303, 79-90 (1991) и Kiseleva et al., Mol.

Biol. (USSR) 25, 508-514 (1991) для конъюгации соединений платины.

[00057] В некоторых вариантах воплощения изобретения описанные здесь антитела и фрагменты антител получают, например, из встречающихся в природе антител, или библиотек фаговых дисплеев Fab или scFv. Фраза «гуманизованное антитело» обозначает антитело, полученное из последовательности антитела, не принадлежащего человеку, как правило, моноклонального антитела грызунов, и включает модификации, придающие последовательности свойства последовательности человека. С другой стороны, гуманизованное антитело может быть получено из химерного антитела.

[00058] Фрагменты антитела включают фрагмент доменного антитела (дАТ) (Ward et al., *Nature* 341:544-546, 1989), состоящий из домена V_H , «линейные антитела» включают пару тандемных сегментов Fd ($V_H-C_{H1}-V_H-C_{H1}$), образующих пару антигенсвязующих участков. Линейные антитела могут быть биспецифическими или моноспецифическими (Zapata et al. *Protein Eng.* 8:1057-62 (1995)); «минитело», состоящее из scFv, слитого с CH3 посредством пептидного линкера (без шарнирного участка) или посредством шарнирного участка IgG, было описано в Olafsen, et al., *Protein Eng Des Sel.* 2004 Apr;17(4):315-23; «макситело» обозначает двухвалентные scFv, ковалентно присоединенные к участку Fc иммуноглобулина, см., например, Fredericks et al, *Protein Engineering, Design & Selection*, 17:95-106 (2004) и Powers et al., *Journal of Immunological Methods*, 251:123-135 (2001); антитела с тяжелой цепью, например, домен V_{H1} или H_2L_2 (обозначаются как «антитела с тяжелой цепью» или «HCAb»); или V_{H1} верблюдовых (см., например, Reichman, et al., *J Immunol Methods* 1999, 231:25-38, Desmyter et al., *J. Biol Chem.* 276:26285-90, 2001, Ewert et al., *Biochemistry* 41:3628-36, 2002; нанотело (Cortez-Retamozo et al., *Cancer Research* 64:2853-57, 2004); интратела являются одноцепочечными антителами, демонстрирующими внутриклеточную экспрессию, которые могут манипулировать выработкой белка внутри клетки (Biocca, et al., *EMBO J.* 9:101-108, 1990; Colby

et al., *Proc Natl Acad Sci USA*. 101:17616-21, 2004, Mhashilkar et al., *EMBO J* 14:1542-51, 1995, Wheeler et al. (*FASEB J*. 17:1733-5. 2003); транстела являются антителами, проникающими через клетку, в которых домены трансдукции белка (PTD) слиты с одноцепочечным вариабельным фрагментом (scFv) антител Heng et al., (*Med Hypotheses*. 64:1105-8, 2005); SMIP или белки, слитые со связующим доменом иммуноглобулина, специфичные относительно белка-мишени, представлены одноцепочечными полипептидами, включающими антигенсвязующий домен, слитый с доменами иммуноглобулина, необходимыми для выполнения антителом его эффекторных функций. См., например, W003/041600, публикацию патента США 20030133939 и публикацию патента США 20030118592.

[00059] II. Соли кальция и ацетаты или буфера

[00060] Было выявлено, что добавление относительно низких концентраций кальция ацетата к композициям с выбранным антителом снижает вязкость композиции. Термин «вязкость» в контексте данного изобретения обозначает «абсолютную вязкость». Абсолютная вязкость, называемая иногда динамической или простой вязкостью, является продуктом кинематической вязкости и плотности жидкости: Абсолютная вязкость=Кинематическая вязкость x Плотность. Единицы кинематической вязкости представлены L²/T, где L - длина, а T - время. В целом кинематическая вязкость выражается в сантистоксах (сСт). Единица СИ кинематической вязкости представлена мм²/с, что составляет 1 сСт. Абсолютная вязкость выражается в единице сантипуаз (сП). Единица СИ абсолютной вязкости представлена как миллипаскаль в секунду (мПа-с), при этом 1 сП = 1 мПа-с.

[00061] Подобные измерения вязкости могут проводиться еже часно (например, в течение 1-23 часов), ежедневно (например, в течение 1-10 дней), еженедельно (например, в течение 1-5 недель) или ежемесячно (например, в течение 1-12 месяцев) или ежегодно (например, в течение 1-2 лет, 1-3 лет) после добавления агента, снижающего вязкость, в композицию антитела. Измерения вязкости могут проводиться при хранении при температуре введения, например, 2-8°C или 25°C (комнатная температура). В некоторых вариантах воплощения изобретения

абсолютная вязкость жидкости или восстановленной жидкой композиции при температуре хранения и/или введении составляет 15 сП или менее, или 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 сП или менее.

[00062] В некоторых вариантах воплощения изобретения вязкость белковой композиции измеряют до и после добавления кальциевой соли и/или ацетатной соли (и/или буфера). Способы измерения вязкости хорошо известны в науке и включают, например, использование капиллярного вискозиметра или вискозиметра с конусом и плитой. Могут использоваться любые способы при условии использования одного и того же способа для сравнения исследуемой и эталонной композиций.

[00063] Вязкость композиции антителя может быть снижена путем добавления кальциевой соли и/или ацетатной соли (и/или буфера) в композицию. Вязкость композиции с антителом может быть снижена примерно на 5%, примерно на 10%, примерно на 15%, примерно на 20%, примерно на 25%, примерно на 30%, примерно на 35%, примерно на 40%, примерно на 45%, примерно на 50%, примерно на 55%, примерно на 60%, примерно на 65%, примерно на 70%, примерно на 75%, примерно на 80%, примерно на 85% и примерно на 90% в сравнении с вязкостью сопоставимой композиции с антителом при отсутствии кальциевой соли и/или ацетатной соли (и/или буфера).

[00064] Типичные кальциевые соли включают, не ограничиваясь, кальция ацетат, кальция карбонат и кальция хлорид. В некоторых вариантах воплощения изобретения кальциевая соль находится в концентрации, по меньшей мере, 0,5 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ. В определенных вариантах воплощения изобретения концентрация кальциевой соли не превышает 11 мМ, 12 мМ, 13 мМ, 14 мМ, 15 мМ, 16 мМ, 17 мМ, 18 мМ, 19 мМ, 20 мМ, 21 мМ, 22 мМ, 23 мМ, 24 мМ или 25 мМ. Любой диапазон, включающий комбинацию указанных выше конечных точек, предусмотрен, включая, но не ограничиваясь, от примерно 0,5 мМ до примерно 10 мМ, от примерно 5 мМ до примерно 10 мМ, или от примерно 5 мМ до примерно 15 мМ. В некоторых вариантах воплощения изобретения кальциевая соль присутствует в

концентрации, снижающей вязкость композиции антитела, по меньшей мере, на 30%, 40%, 50%, 60% или более в сравнении с этой же композицией антитела без ацетатной соли и/или буфера, или достигается вязкость 10 сП или менее, или 9, 8, 7, 6 или 5 сП или менее. В определенных вариантах воплощения изобретения кальциевую соль добавляют при низких концентрациях, чтобы не повлиять отрицательным образом на белковую композицию. Например, при концентрациях кальция хлорида или магния хлорида 20 мМ или более, белки могут образовывать гель при низких температурах хранения (например, 2-8°C). В соответствии с этим, концентрация кальциевой соли обычно выбирается таковой, чтобы снижать вязкость при указанной температуре хранения отдельной композиции.

[00065] Во всех представленных здесь диапазонах концентрация катиона, аниона или соли представлена финальной концентрацией жидкости или восстановленной жидкой композиции, предназначенной для введения. В любом описанном здесь диапазоне конечные точки диапазона включены в диапазон. Однако описание также предусматривает одинаковые диапазоны, в которых исключены нижняя и/или верхняя конечная точка.

[00066] В некоторых вариантах воплощения изобретения описанная здесь композиция включает, кроме добавления кальциевой соли, ацетатный буфер в концентрации, по меньшей мере, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ или 15 мМ. В некоторых вариантах воплощения изобретения концентрация не превышает 10 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ или 50 мМ. Любой диапазон, включающий комбинацию указанных выше конечных точек, предусмотрен, включая, но не ограничиваясь, от примерно 5 мМ до примерно 15 мМ, или от примерно 5 мМ до примерно 10 мМ. Буфер преимущественно добавляют в концентрации с поддержанием рН примерно 5-6 или 5-5,5 или 4,5-5,5. Если кальциевая соль в композиции представлена кальция ацетатом, в некоторых вариантах воплощения изобретения общая концентрация ацетата составляет от примерно 10 мМ до примерно 50 мМ, или от примерно 20 мМ до примерно 40 мМ.

[00067] В некоторых аспектах композиция включает общую

концентрацию ацетатной соли, составляющей, по меньшей мере, примерно 10 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ или 50 мМ. В некоторых вариантах воплощения изобретения концентрация ацетата не превышает примерно 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ, 50 мМ, 55 мМ, 60 мМ, 65 мМ, 70 мМ, 75 мМ, 80 мМ, 85 мМ или 90 мМ. Любой диапазон, включающий комбинацию указанных выше конечных точек, предусмотрен, включая, но не ограничиваясь, от примерно 10 мМ до примерно 50 мМ, от примерно 20 мМ до примерно 50 мМ, от примерно 20 мМ до примерно 40 мМ, от примерно 30 мМ до примерно 50 мМ, или от примерно 30 мМ до примерно 75 мМ. В некоторых вариантах воплощения изобретения ацетатная соль или буфер включает кальция ацетат и/или натрия ацетат. С другой стороны, в некоторых вариантах воплощения изобретения ацетатная соль присутствует в концентрации, снижающей вязкость композиции антитела, по меньшей мере, на 30%, 40%, 50%, 60% или более в сравнении с этой же композицией антитела без ацетатной соли и/или буфера, или достигается вязкость 10 сП или менее, или 9, 8, 7, 6 или 5 сП или менее. Например, раствор, содержащий 10 мМ кальция ацетата, будет содержать 20 мМ ацетатного аниона и 10 мМ кальциевого катиона, по причине двухвалентной природы катиона кальция, в то время как раствор, содержащий 10 мМ натрия ацетата, будет содержать 10 мМ натриевого катиона и 10 мМ ацетатного аниона.

[00068] В некоторых вариантах воплощения изобретения общая концентрация ионов (катионов и анионов) в растворе составляет, по меньшей мере, 10 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ, 50 мМ, 55 мМ, 60 мМ, 65 мМ, 70 мМ, 75 мМ, 80 мМ или 85 мМ. В некоторых вариантах воплощения изобретения общая концентрация ионов не превышает примерно 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ, 50 мМ, 55 мМ, 60 мМ, 65 мМ, 70 мМ, 75 мМ, 80 мМ, 85 мМ, 90 мМ, 95 мМ, 100 мМ, 110 мМ, 120 мМ, 130 мМ, 140 мМ, 150 мМ, 160 мМ, 170 мМ, 180 мМ, 190 мМ или 200 мМ. Любой диапазон, включающий комбинацию указанных выше конечных точек, предусмотрен, включая, но не ограничиваясь: от примерно 30 мМ до примерно 60 мМ, или от примерно 30 мМ до примерно 70 мМ, или от примерно 30 мМ до примерно 80 мМ, или от примерно 40 мМ до

примерно 150 мМ, или от примерно 50 мМ до примерно 150 мМ. Например, раствор 10 мМ кальция ацетата будет содержать 30 мМ общей концентрации ионов (10 мМ катионов и 20 мМ анионов).

[00069] В любой из описанных выше композиций в некоторых вариантах воплощения изобретения общая осмоляльность не превышает 500 мОсм/л, 450 мОсм/л, 400 мОсм/л или 350 мОсм/л, и преимущественно значение близко к изотоничности, например, 250–350 мОсм/л.

[00070] В композицию могут быть дополнительно включены другие вспомогательные вещества, известные в науке или описанные в тексте данной заявки.

[00071] III. Вспомогательные вещества в композиции

[00072] Белковые композиции обычно вводят парентерально. При парентеральном введении композиции должны быть стерильными. Стерильные разбавители включают жидкости, являющиеся фармацевтически приемлемыми (безопасными и нетоксичными для введения человеку) и использоваться для приготовления жидкой композиции, такой как восстановленная композиция после лиофилизации. Типичные разбавители включают стерильную воду, бактериостатическую воду для инъекции (BWFI), рН забуференный раствор (например, фосфатный забуференный физиологический раствор), стерильный физиологический раствор, раствор Рингера или раствор декстрозы. Разбавители могут включать водные растворы солей и/или буферы.

[00073] Вспомогательные вещества являются добавками, которые включают в композицию для улучшения или повышения стабильности, доставки и возможности производства лекарственного препарата. Независимо от причины включения, вспомогательные вещества являются интегральным компонентом лекарственного препарата и, следовательно, должны быть безопасны и хорошо переноситься пациентами. Для белковых препаратов выбор вспомогательных веществ особенно важен, т.к. они могут влиять на эффективность и иммуногенность препарата. Таким образом, белковые композиции должны быть разработаны с соответствующим выбором вспомогательных веществ, предоставляющих подходящую стабильность, безопасность и

возможность производства.

[00074] Описанные здесь вспомогательные вещества организованы по химическому типу или их функциональной роли в композициях. При обсуждении вспомогательного вещества каждого типа приведено краткое описание способа стабилизации. Учитывая приведенные здесь руководства и принципы, специалист в данной области легко сможет изменять количество вспомогательного вещества без повышения вязкости до нежелательного уровня. Вспомогательные вещества могут быть выбраны для достижения требуемой осмоляльности (т.е. изотоничности, гипотоничности или гипертоничности) финального раствора, рН, требуемой стабильности, устойчивости к агрегации или деградации, или образованию осадка, защите от условий замораживания, лиофилизации или высоких температур, или других свойств. В науке известен целый ряд вспомогательных веществ. Типичные вспомогательные вещества включают соли, аминокислоты, другие агенты, изменяющие тоничность, сурфактанты, стабилизаторы, наполнители, криопротекторы, лиопротекторы, антиоксиданты, ионы металлов, хелатные агенты и/или консерванты.

[00075] Кроме того, если отдельное вспомогательное вещество указано в композиции, например, в виде процентов (%) в/о, специалистам в данной области будет очевидно, что также предусмотрен эквивалент молярной концентрации данного вспомогательного вещества.

[00076] А. Буферы

[00077] Диапазон рН для оптимальной стабильности должен быть идентифицирован заранее до исследования разработки состава. Было показано, что могут использоваться несколько способов, такой как изучение повышенной стабильности и калориметрический скрининг (Remmele R.L. Jr., et al., *Biochemistry*, 38(16): 5241-7 (1999)). Как только закончена разработка состава, лекарственный препарат должен быть произведен и содержаться в соответствии с ранее определенной спецификацией в течение срока хранения. Таким образом, буферные агенты практически всегда используют для контроля рН в композиции.

[00078] Органические кислоты, фосфаты и Трис часто использовали в композициях белков (Таблица 1). Буферная способность буферных агентов максимальна при рН, равном рКа, и снижается при увеличении рН или снижении от данного значения. Десятью процентами буферной способности существует в пределах одного значения рН, равного рКа. Буферная способность также повышается пропорционально повышению концентрации буфера.

[00079] При выборе буфера следует учитывать несколько факторов. Первый и самый важный: вид буфера и его концентрация должны быть определены на основе значения рКа и требуемого рН композиции. Важным является и обеспечение совместимости буфера с белковым препаратом, другими вспомогательными веществами композиции, а также отсутствие катализации любых реакций распада. Недавно было показано, что полианионные карбоксилатные буферы, такие как цитрат и сукцинат, образуют ковалентные аддукты с остатками боковых цепей белков. Третий важный аспект, который следует учитывать, заключается в ощущении покалывания и раздражении, которые может вызывать буфер. Например, известно, что цитрат вызывает чувство покалывания при введении (Laurson T, et al., Basic Clin Pharmacol Toxicol., 98(2): 218-21 (2006)). Потенциал стягивания и раздражения больше у препаратов, вводимых подкожно и внутримышечно, при этом раствор препарата остается на месте в течение относительно длительного времени, чем при внутривенном введении, когда препарат быстро растворяется в крови при введении. Для композиций, вводимых напрямую внутривенной инфузией, общее количество буфера (и любого другого компонента композиции) необходимо мониторить. Например, сообщалось, что ионы калия, введенные в форме буфера калия фосфата, могут индуцировать явления со стороны сердечно-сосудистой системы у пациента (Hollander-Rodriguez JC, et al., Am. Fam. Physician., 73(2): 283-90 (2006)).

Таблица 1

Часто используемые буферные агенты и их значения pK_a

Буфер	pK_a	Пример лекарственного препарата
Ацетат	4,8	Неупоген, Неуласта
Сукцинат	$pK_{a1} = 4,8, pK_{a2} = 5,5$	Активимун
Цитрат	$pK_{a1} = 3,1, pK_{a2} = 4,8,$ $pK_{a3} = 6,4$	Хумира
Гистидин (имидазол)	6,0	Ксолаир
Фосфат	$pK_{a1} = 2,15, pK_{a2} = 7,2,$ $pK_{a3} = 12,3$	Энбрел (жидкая композиция)
Трис	8,1	Лейкин

[00080] Буферная система, присутствующая в композиции, выбирается таким образом, чтобы она была физиологически совместимой и поддерживала необходимый pH.

[00081] pH буферное соединение может присутствовать в любом количестве, подходящем для поддержания pH композиции на predetermined уровне. pH буферный агент, например, ацетат, может находиться в концентрации от 0,1 мМ до 1000 мМ (1 М). В одном варианте воплощения изобретения pH буферный агент находится в количестве, по меньшей мере, 0,1, 0,5, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,5, 1,7, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 700 или 900 мМ. В другом варианте воплощения изобретения концентрация pH буферного агента составляет от 1, 1,2, 1,5, 1,7, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90 мМ до 100 мМ. В еще одном варианте воплощения изобретения концентрация pH буферного агента составляет от 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30 или 40 до 50 мМ. В еще одном варианте воплощения изобретения концентрация pH буферного агента составляет 10 мМ.

[00082] Другие типичные pH буферные агенты, используемые для забуферизации композиции, включают, не ограничиваясь,

глицин, глутамат, сукцинат, фосфат, ацетат и аспарат. В качестве буферных агентов могут использоваться такие аминокислоты, как гистидин и глутаминовая кислота.

[00083] В. Стабилизаторы и наполнители

[00084] Стабилизаторы включают класс соединений, которые могут служить в качестве криопротекторов, лиопротекторов и стеклообразующих агентов. Криопротекторы действуют для стабилизации белков во время замораживания или когда белки находятся в замороженном состоянии при низких температурах. Лيوпротекторы стабилизируют белки в лиофилизированной твердой лекарственной форме путем сохранения естественных конформационных свойств белка во время стадий дегидратации при лиофилизации. Свойства стекловидного состояния были классифицированы как «прочный» или «хрупкий», в зависимости от релаксационных свойств как функции от температуры. Важно, чтобы криопротекторы, лиопротекторы и стеклообразующие агенты оставались в той же самой фазе, что белок, для оказания влияния на стабильность. Сахара, полимеры и полиолы попадают в эту категорию и иногда играют все три роли.

[00085] Полиолы охватывают класс вспомогательных веществ, который включает сахара (например, маннитол, сахарозу, сорбитол) и другие полигидридные спирты (например, глицерин и пропиленгликоль). Полимер полиэтиленгликоль (ПЭГ) включен в эту категорию. Полиолы обычно используют как стабилизирующие вспомогательные вещества и/или агенты для улучшения изотоничности в жидких и лиофилизированных белковых композициях для парентерального введения. Полиолы могут защищать белки от физического и химического распада.

[00086] Типичные полиолы С3-С6 включают пропиленгликоль, глицерин, треозу, треитол, эритрозу, эритритол, рибозу, арабинозу, арабитол, ликсозу, мальтитол, сорбитол, сорбозу, глюкозу, маннозу, маннитол, левулозу, декстрозу, мальтозу, трегалозу, фруктозу, ксилитол, инозитол, галактозу, ксилозу, фруктозу, сахарозу, 1,2,6-гексантириол и т.п. Сахара высших порядков включают декстран, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль. Восстанавливающие сахара, такие как

фруктоза, мальтоза или галактоза, окисляются легче, чем невосстанавливающие сахара. Дополнительные примеры сахароспиртов включают глюцитол, мальтитол, лактитол или изо-мальтулозу. Дополнительные типичные лиопротекторы включают глицерин и желатин, и сахара меллибиозу, мелезитозу, раффинозу, маннотриозу и стахиозу. Примеры восстанавливающих сахаров включают глюкозу, мальтозу, лактозу, мальтулозу, изо-мальтулозу и лактулозу. Примеры невосстанавливающих сахаров включают невосстанавливающие гликозиды полигидроксильных соединений, выбираемых из сахароспиртов и других полиспиртов с неразветвленной цепью. Моногликозиды включают соединения, полученные путем снижения дисахаридов, таких как лактоза, мальтоза, лактулоза и мальтулоза.

[00087] В некоторых вариантах воплощения изобретения описанные здесь композиции также включают стабилизатор (или комбинацию стабилизаторов), который добавляется в композицию. Термин «стабилизатор» обозначает вспомогательное вещество, способное предотвращать агрегацию или иную физическую деградацию (например, автолиз, дезамидирование, окисление и т.д.) в водном растворе и твердом состоянии. Стабилизаторы, обычно используемые в фармацевтических композициях, включают, но не ограничиваются, сахарозу, трегалозу, маннозу, мальтозу, лактозу, глюкозу, раффинозу, целлобиозу, гентиобиозу, изомальтозу, арабинозу, глюкозамин, фруктозу, маннитол, сорбитол, глицин, аргинин HCl, полигидроксильные соединения, включая такие полисахариды, как декстран, крахмал, гидроксиэтиловый крахмал, циклодекстрины, N-метилпирролиден, целлюлозу и гиалуроновую кислоту, натрия хлорид [Carpenter et al., Develop. Biol. Standard 74:225, (1991)]. В одном варианте воплощения изобретения стабилизатор вводят в концентрации от примерно 0% до примерно 40% в/о. В другом варианте воплощения изобретения стабилизатор вводят в концентрации, по меньшей мере, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30 или 40% в/о. В другом варианте воплощения изобретения стабилизатор вводят в концентрации примерно от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9% до примерно 10% в/о. В

еще одном варианте воплощения изобретения стабилизатор вводят в концентрации от примерно 2% до примерно 6% в/о. В еще одном варианте воплощения изобретения стабилизатор вводят в концентрации примерно 4% в/о. В еще одном варианте воплощения изобретения стабилизатор вводят в концентрации примерно 6% в/о.

[00088] При необходимости, композиции также включают соответствующие количества агентов, регулирующих объем и осмоляльность, подходящих для формирования лиофилизированной «лепешки». Наполнители могут быть кристаллическими (например, маннитол, глицин) или аморфными (например, сахароза, полимеры, такие как декстран, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлоза). Другие типичные наполнители включают лактозу, сорбитол, трегалозу или ксилитол. В дополнительном варианте воплощения изобретения наполнитель вводят в концентрации от примерно 0% до примерно 10% в/о. В другом варианте воплощения изобретения наполнитель вводят в концентрации, по меньшей мере, 0,2, 0,5, 0,7, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0 или 9,5% в/о. В еще одном варианте воплощения изобретения наполнитель находится в концентрации примерно 1, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5% до 5,0% в/о для получения механически и фармацевтически стабильной лепешки.

[000809] С. Сурфактанты

[00090] Белковым молекулам свойственно взаимодействовать с поверхностями, делая их восприимчивыми к адсорбции и денатурации на поверхностях воздух-жидкость, пробирка-жидкость и жидкость-жидкость (силиконовое масло). Такой путь деградации, как отмечалось, был обратозависим от концентрации белка и приводил к образованию растворимого и нерастворимого белкового агрегата или потери белка из раствора посредством адсорбции на поверхностях. Кроме адсорбции поверхностью контейнера, поверхностно-индуцированная деградация усиливается при физическом воздействии, что может ожидаться во время транспортировки и обращения с продуктом.

[00091] Сурфактанты обычно используют в белковых композициях для предотвращения поверхностно-индуцированной

деградации. Сурфактанты являются амфипатическими молекулами со способностью конкурирующих белков для прилегающих поверхностей. Гидрофобные участки молекул сурфактантов оккупируют положения соприкосновения (например, воздух/жидкость), в то время как гидрофобные участки молекул остаются ориентированными к растворителю. При достаточных концентрациях (обычно в диапазоне критической мицеллярной концентрации детергента) поверхностный слой молекул сурфактанта служит для предотвращения адсорбции белковых молекул на поверхности. Таким образом, сводится к минимуму поверхностно-индуцированная деградация. Наиболее часто используемые сурфактанты представлены эфирами жирных кислот, полиэтоксилатами сорбитана, т.е. полисорбатом 20 и полисорбатом 80 (например, Авонекс®, Нейпоген®, Неуласта®). Последние отличаются только в длине алифатической цепи, придающей молекулам C-12 и C-18 гидрофобный характер, соответственно. Согласно этому, полисорбат-80 более поверхностно активен и имеет меньшую критическую мицеллярную концентрацию, чем полисорбат-20. Сурфактант поллоксамер 188 использовали в нескольких представленных на рынках продуктах, таких как Гонал-Ф®, Нордитропин ® и Овидрел®.

[00092] Детергенты также могут влиять на термодинамическую конформационную стабильность белков. Опять-таки, эффекты отдельного вспомогательного вещества будут специфичны для отдельных белков. Например, было показано, что полисорбаты снижают стабильность некоторых белков и повышают стабильность других. Дестабилизация детергентом белков может быть рационализирована относительно гидрофобных хвостов молекул детергента, которые могут участвовать в специфическом связывании с частично или полностью нескрученными белками. Такие типы взаимодействий могут вызвать смещение в конформационном равновесии относительно одного отдельного белкового состояния (т.е. повышение воздействия гидрофобных участков белковой молекулы в комплементе для связывания полисорбата). С другой стороны, если нативное состояние белка обладает несколькими гидрофобными поверхностями, связывание детергента с белком в нативном состоянии может стабилизировать

конформацию.

[00094] Другой аспект полисорбатов состоит в том, что они восприимчивы к окислительной деградации. Часто, в качестве сырьевых материалов, они содержат достаточное количество пероксидов для окисления остатков боковых цепей белка, особенно метионина. Потенциал окислительного повреждения, возникающий при добавлении стабилизатора, указывает на то, что в композициях следует использовать наименьшие эффективные концентрации вспомогательных веществ. Для сурфактантов эффективная концентрация для отдельного белка будет зависеть от механизма стабилизации. Было постулировано, что если механизм стабилизации сурфактантом включает предотвращение поверхностной денатурации, эффективная концентрация будет примерно равна критической мицеллярной концентрации детергента. И наоборот, если механизм стабилизации обусловлен специфическими взаимодействиями белок-детергент, эффективная концентрация сурфактанта будет примерно равна концентрации белка и стехиометрии взаимодействия (Randolph T.W., et al., *Pharm Biotechnol.*, 13:159-75 (2002)).

[00095] Кроме того, сурфактанты могут быть добавлены в соответствующих количествах для предотвращения поверхностно-обусловленной агрегации во время замораживания и высушивания [Chang, B, J. *Pharm. Sci.* 85:1325, (1996)]. Типичные сурфактанты включают анионные, катионные, неионные, цвиттер-ионные и амфотерные сурфактанты, включая сурфактанты, полученные из представленных в природе аминокислот. Анионные сурфактанты включают, не ограничиваясь, натрия лаурилсульфат, диоктил натрия сульфосукцинат и диоктил натрия сульфонат, хенодесоксихолевую кислоту, N-лауроилсаркозин натриевую соль, лития додецилсульфат, 1-октансульфоновой кислоты натриевую соль, натрия холат гидрат, натрия дезоксихолат и гликодезоксихолевой кислоты натриевую соль. Катионные сурфактанты включают, не ограничиваясь, бензалкония хлорид или бензетония хлорид, цетилпиридиния хлорида моногидрат и гексадецилтриметиламмония бромид. Цвиттер-ионные сурфактанты включают, не ограничиваясь, CHAPS, CHAPSO, SB3-10 и SB3-12.

Неионные сурфактанты включают, не ограничиваясь, дигитонин, Тритон X-100, Тритон X-114, Твин-20 и Твин-80. В другом варианте воплощения изобретения сурфактанты включают лауромакрогол 400, полиоксил 40 стеарат, полиоксиэтилен гидрогенированное касторовое масло 10, 40, 50 и 60, глицерина моностеарат, полисорбат 40, 60, 65 и 80, соевый лецитин и другие фосфолипиды, такие как DOPC, DMPG, DMPC и DOPG; эфир сахарозы и жирной кислоты, метилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу.

[00095] Описанные здесь композиции могут дополнительно включать такие сурфактанты, отдельным образом или в смеси в различных соотношениях. В одном варианте воплощения изобретения сурфактант вводят в концентрации от примерно 0% до примерно 5% в/о. В другом варианте воплощения изобретения сурфактант вводят в концентрации, по меньшей мере, 0,001, 0,002, 0,005, 0,007, 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,6, 0,7, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0 или 4,5% в/о. В другом варианте воплощения изобретения сурфактант вводят в концентрации от примерно 0,001% до примерно 0,5% в/о. В еще одном варианте воплощения изобретения сурфактант вводят в концентрации от примерно 0,004, 0,005, 0,007, 0,01, 0,05 или 0,1% в/о до примерно 0,2% в/о. В еще одном варианте воплощения изобретения сурфактант вводят в концентрации от примерно 0,01% до примерно 0,1% в/о.

[00096] В других вариантах воплощения изобретения снижение вязкости достигается при относительно небольшом количестве сурфактанта или его отсутствии, например, 0,1% или менее общего количества сурфактанта, или 0,05% или менее, или 0,01% или менее.

[00097] D. Аминокислоты

[00098] Аминокислоты используют в белковых композициях в качестве буферов, наполнителей, стабилизаторов и антиоксидантов. Гистидин и глутаминовая кислота используются для буферизации белковых композиций при диапазоне pH 5,5-6,5 и 4,0-5,5 соответственно. Группа имидазола гистидина имеет pKa = 6,0 и карбоксильная группа боковой цепи глутаминовой кислоты

имеет рКа 4,3, что делает их подходящими для буферизации в соответствующих диапазонах рН. Глутаминовая кислота присутствует в некоторых композициях (например, Стемген®). Гистидин обычно присутствует в представленных на рынке белковых композициях (например, Ксолаир®, Герцептин®, Рекомбинате®). Он представляет хорошую альтернативу цитрату, буферу, известному как вызывающий чувство покалывания после инъекции. Интересным является тот факт, что гистидин, как сообщалось, обладает стабилизирующим эффектом при использовании в высоких концентрациях в жидкой и лиофилизированной композиции (Chen B, et al., *Pharm Res.*, 20(12): 1952-60 (2003)). Отмечается, что гистидин (до 60 мМ) снижает вязкость композиции с высокой концентрацией такого антитела. Однако в этом же исследовании авторы отмечали повышенную агрегацию и обесцвечивание в композициях, содержащих гистидин, во время исследований замораживания-оттаивания антитела в контейнерах из нержавеющей стали. Авторы связали это с эффектом ионов железа, высвобождаемых при коррозии стальных контейнеров. Другой факт, который следует учитывать, представлен тем, что гистидин подвергается фотоокислению в присутствии ионов металлов (Tomita M, et al., *Biochemistry*, 8(12): 5149-60 (1969)). Использование метионина в качестве антиоксиданта в композициях оказывается многообещающим; отмечалась его эффективность относительно целого ряда окислительных стрессов (Lam XM, et al, *J Pharm Sci.*, 86(11): 1250-5 (1997)).

[00099] Аминокислоты глицин, пролин, серин и аланин стабилизируют белки. Глицин обычно используют как наполнитель в лиофилизированных композициях (например, Неумега®, Генотропин®, Хуматроп®). Была показана эффективность аргинина как эффективного агента в ингибировании агрегации, а также использовании его в жидкой и лиофилизированной композициях (например, Активаз®, Авонекс®, Энбрел® раствор).

[000100] Е. Антиоксиданты

[000101] Окисление белковых остатков возникает в результате различных причин. В отсутствие добавления специфических антиоксидантов, предотвращение окислительного

повреждения белка включает тщательный контроль целого ряда факторов в ходе процесса производства и хранения продукта, такого как атмосферный кислород, температура, воздействие света и химическое загрязнение. Наиболее часто используемые фармацевтические антиоксиданты являются восстанавливающими агентами, кислородными/не содержащими радикалы скавенжерами или хелатными агентами. Антиоксиданты в терапевтических белковых композициях должны быть растворимы в воде и оставаться активными в течение периода хранения продукта. Восстанавливающие агенты и кислородные/не содержащие радикалы скавенжеры действуют путем абляции активного кислорода в растворе. Хелатные агенты, такие как ЭДТА, могут быть эффективными при связывании следовых загрязнителей-металлов, способствующих образованию свободного радикала. Например, ЭДТА использовали в жидкой композиции кислого фактора роста фибробластов для ингибирования каталитического окисления металлического иона в остатках цистеина. ЭДТА использовали в представленных на рынке продуктах, таких как Кинерет® и Онтак®.

[000102] Однако сами по себе антиоксиданты могут индуцировать другие ковалентные или физические изменения в белке. В литературе сообщен целый ряд таких случаев. Восстанавливающие агенты (такие как глутатион) могут вызвать разрушение межмолекулярных дисульфидных связей, что может привести к перемещению дисульфида. В присутствии ионов переходных металлов, аскорбиновая кислота и ЭДТА способствовали окислению метионина в целом ряде белков и пептидов (Akers MJ, and Defelippis MR. *Peptides and Proteins as Parenteral Solutions*. In: *Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins*. Sven Frokjaer, Lars Hovgaard, editors. *Pharmaceutical Science*. Taylor and Francis, UK (1999)); Fransson J.R., *J. Pharm. Sci.* 86(9): 4046-1050 (1997); Yin J, et al., *Pharm Res.*, 21(12): 2377-83 (2004)). Сообщалось, что натрия тиосульфат снижает уровни окисления метионина, вызванного светом и температурой в rhuMab HER2; однако в этом исследовании также сообщалось об образовании аддукта тиосульфат-белок (Lam XM, Yang JY, et al, *J Pharm Sci.* 86(11):

1250-5 (1997)). Выбор соответствующего антиоксиданта производится на основе специфического стресса и чувствительности белка.

[000103] Ф. Ионы металлов

[000104] В целом, ионы переходных металлов нежелательны в белковых композициях, поскольку они могут катализировать реакции физического и химического распада в белках. Однако отдельные ионы металлов включены в композиции, т.к. они являются кофакторами для белков и в суспензиях композиций белков, где они образуют координационные комплексы (например, цинк в суспензии инсулина). Недавно было показано, что использование ионов кальция (10-120 мМ) ингибировало изомеризацию аспартатной кислоты в изоаспартатную кислоту (WO 2004/039337).

[000105] Два примера, в которых ионы металлов придают стабильность или повышают активность в белках, представлены дезоксирибонуклеазой человека (рчДНКазы, Пулмозим®) и Фактором VIII. В случае с рчДНКазой, ионы Ca^{+2} (до 100 мМ) повышали стабильность фермента посредством специфического сайта связывания (Chen B, et al., *J Pharm Sci.*, 88(4): 477-82 (1999)). По сути, удаление ионов кальция из растворов с использованием ЭДТА вызвало повышение дезамидации и агрегации. Однако данный эффект отмечался только для ионов Ca^{+2} ; другие двухвалентные катионы Mg^{+2} , Mn^{+2} и Zn^{+2} дестабилизировали рчДНКазу. Подобные эффекты отмечались для Фактора VIII. Ионы Ca^{+2} и Sr^{+2} стабилизировали белок, в то время как другие ионы Mg^{+2} , Mn^{+2} и Zn^{+2} , Cu^{+2} и Fe^{+2} дестабилизировали фермент (Fatouros, A., et al., *Int. J. Pharm.*, 155, 121-131 (1997)). В отдельном исследовании с Фактором VIII существенное повышение в скорости агрегации отмечалось в присутствии ионов Al^{+3} (Derrick TS, et al., *J. Pharm. Sci.*, 93(10): 2549-57 (2004)). Авторы отмечают, что другие вспомогательные вещества, такие как буферные соли, часто загрязнены ионами Al^{+3} , и указывают на необходимость использования вспомогательного вещества надлежащего качества в композициях.

[000106] Г. Консерванты

[000107] Консерванты необходимы при разработке парентеральных композиций множественного применения, которые подразумевают более одного извлечения из одного и того же контейнера. Первичная функция их заключается в ингибировании роста микроорганизмов и обеспечения стерильности продукта во время периода хранения или соблюдения условий использования лекарственного препарата. Часто используемые консерванты включают фенол, бензиловый спирт, мета-крезол, алкил парабены, такие как метилпарабен или пропилпарабен, бензалкония хлорид и бензетония хлорид. Другие примеры соединений с антибактериальной активностью консерванта включают октадецилдиметилбензил аммония хлорид, гексаметония хлорид. Другие типы консервантов включают ароматические спирты, такие как бутиловый спирт, фенол, бензиловый спирт; атехол, резорцинол, циклогексанол, 3-пентанол. Несмотря на то, что консерванты используют давно, разработка белковых композиций, включающих консерванты, может быть проблематичной. Консерванты практически всегда обладают дестабилизирующим эффектом (агрегацией) на белки, и это стало основным фактором в ограничении их использования в белковых композициях с множественными дозами (Roy S, et al, *J Pharm Sci.*, 94(2): 382-96 (2005)).

[000108] Шприц для введения с множественными дозами включает композиции с консервантами. Например, композиции чГР представлены на рынке в данный момент. Нордитропин® (жидкость, Novo Nordisk), Нутропин AQ® (жидкость, Genentech) и Генотропин (лиофилизированный – картридж с двойной камерой, Pharmacia & Upjohn) содержат фенол, в то время как Соматроп® (Eli Lilly) включает м-крезол.

[000109] Во время разработки дозировки композиции с консервантами следует учитывать несколько аспектов. Эффективная концентрация консерванта в препарате должна быть оптимизирована. Это требует тестирования отдельного консерванта в лекарственной форме с диапазонами концентраций, которые придают противобактериальную эффективность без нарушения стабильности белка. Например, три консерванта были подвергнуты

успешному скринингу в разработке жидкой композиции для рецептора интерлейкина-1 (Тип I) с использованием дифференциально сканирующей калориметрии (ДСК). Консерванты были ранжированы на основе их влияния на стабильность при концентрациях, обычно используемых в представленных на рынке продуктах (Remmele RL Jr., et al., *Pharm Res.*, 15(2): 200-8 (1998)).

[000110] Некоторые консерванты могут вызвать реакции в месте введения, что является другим фактором, требующим учета при выборе консерванта. В клинических исследованиях, направленных на оценку консервантов и буферов в Нордитропине, ощущение боли было ниже в композициях, содержащих фенол и бензиловый спирт в сравнении с композиций с *m*-крезолом (Karpelgaard A.M., *Horm Res.* 62 Suppl 3:98-103 (2004)). Интересным является то, что среди обычно используемых консервантов бензиловый спирт обладает анестезирующими свойствами (Minogue SC, and Sun DA., *Anesth Analg.*, 100(3): 683-6 (2005)).

[000111] IV. Наборы

[000112] Как дополнительный аспект, изобретение описывает наборы, включающие одну или более описанных здесь композиций, упакованных таким образом, что это облегчает их использование для введения субъектам. В одном варианте воплощения изобретения такой набор включает описанную здесь композицию (например, композицию, включающую любое описанное здесь антитело), упакованную в контейнер, такой как герметично закрытый флакон, сосуд, ампула однократного или многократного использования, предварительно заполненный шприц или предварительно наполненное устройство для инъекций, в некоторых случаях с этикеткой, размещенной на контейнере или включенной в упаковку с описанием соединения или композиции и способа использования. В одном аспекте, соединение или композиция упакованы в виде дозированной лекарственной формы. Набор может дополнительно включать устройства, подходящие для введения композиции специфическим путем введения. Преимущественно, набор включает этикетку с описанием использования описанного здесь антитела

или описанной здесь композиции.

[000113] V. Дозы

[000114] Режим введения доз, используемый в способе лечения описанного здесь состояния, будет определен лечащим доктором с учетом различных факторов, модифицирующих действие препаратов, например, возраста, массы тела, состояния, пола и диеты пациента, степени тяжести инфекции, времени введения и других клинических факторов. В различных аспектах ежедневный режим заключается в диапазоне 0,1-50 мг препарата антитела на кг массы тела (рассчитывается как масса белка, без химической модификации). В некоторых вариантах воплощения изобретения доза составляет от примерно 0,5 мг/кг до 20 мг/кг, или примерно 0,5-10 мг/кг.

[000115] Композиции обычно вводят парентерально, например, внутривенно, подкожно, внутримышечно, посредством аэрозоля (интрапульмонально или ингаляционно), или посредством депо для долгосрочного высвобождения. В некоторых вариантах воплощения изобретения композицию вводят внутривенно, сначала болюсно, потом путем продолжительной инфузии для поддержания терапевтических циркулирующих уровней лекарственного препарата. В других вариантах воплощения изобретения композицию вводят в виде однократной дозы. Специалист в данной области легко сможет оптимизировать эффективные дозы и режимы введения с помощью надлежащей медицинской практики и с учетом клинического состояния отдельного пациента. Частота введения дозы будет зависеть от фармакокинетических параметров агентов и пути введения. Оптимальная фармацевтическая композиция будет определена специалистом в данной области в зависимости от путей введения и требуемой дозы. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042) страницы 1435-1712, содержание которой включено сюда посредством ссылки. Такие композиции могут влиять на физическое состояние, стабильность, степень высвобождения *in vivo*, скорости клиренса *in vivo* введенных агентов. В зависимости от пути введения, подходящая доза может быть рассчитана в соответствии с массой тела, площадью поверхности

тела или размера органа. Необходимы дополнительные расчеты для определения соответствующей дозы для лечения, включающей каждую из указанных выше композиций, такие расчеты могут использоваться специалистом в данной области без неоправданных экспериментов, особенно в свете информации о дозе и описанных здесь анализов, а также фармакокинетических данных, отмеченных в ходе клинических исследований человека, описанных выше. Соответствующая доза может быть установлена посредством общепринятых анализов для определения уровней доз в крови в сочетании с соответствующими данными ответа на дозу. Финальный режим приема доз будет определен лечащим врачом с учетом различных факторов, модифицирующих действие препаратов, например, специфической активности препаратов, степени тяжести повреждения и реакции пациента, возраста, состояния, массы тела, пола и диеты пациента, степени тяжести инъекции, времени введения и других клинических факторов. Поскольку исследования проводятся в данный момент, возникнет дополнительная информация о соответствующих уровнях дозы и продолжительности лечения для различных заболеваний и состояний.

[000116] VI. Терапевтическое использование композиции

[000117] Описанные здесь композиции используют для лечения или профилактики связанных с костью нарушений, таких как связанные с костью нарушения, ассоциированные с аномальной активностью остеобластов или остеокластов. В некоторых вариантах воплощения изобретения композицию вводят субъекту, страдающему от связанного с костью нарушения, выбираемого из группы, состоящей из следующих заболеваний: ахондроплазия, клейдокраниальный дизостоз, энхондроматоз, фиброзная дисплазия, болезнь Гоше, гипофосфатемический рахит, синдром Марфана, множественный наследственный экзостоз, нейрофиброматоз, незавершенный остеогенез, остеопетроз, остеопойкилоз, склеротические поражения, псевдоартрит, пиогенный остеомиелит, периодонтальная болезнь, потеря кости, вызванная противозипилептическими препаратами, первичный или вторичный гиперпаратирозидизм, синдром наследственного гиперпаратирозидизма, потеря кости, вызванная состоянием

невесомости, остеопороз у мужчин, постменопаузальная потеря кости, остеоартрит, почечная остеодистрофия, инфильтративные нарушения кости, потеря кости в ротовой полости, остеонекроз челюсти, ювенильная болезнь Паджета, мелореостоз, метаболическая болезнь кости, мастоцитоз, серповидноклеточная анемия/болезнь, потеря кости, вызванная трансплантацией органов, потеря кости, вызванная трансплантацией почки, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит, эпилепсия, ювенильный артрит, талассемия, мукополисахаридоз, болезнь Фабри, синдром Тернера, синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, лепра, болезнь Пертеса, подростковый идиопатический сколиоз, мультисистемное воспалительное заболевание младенцев, синдром Уинчестера, болезнь Менкеса, болезнь Уилсона, ишемическая костная болезнь (такая как болезнь Легг-Кальве-Пертеса или региональные мигрирующий остеопороз), состояния анемии, состояния, вызванные стероидами, потеря кости, вызванная глюкокортикоидами, потеря кости, вызванная гепарином, нарушения костного мозга, цинга, нарушение питания, дефицит кальция, остеопороз, остеопения, алкоголизм, хроническое заболевание печени, постменопаузальное состояние, хронические воспалительные состояния, ревматоидный артрит, воспалительная болезнь кишечника, язвенный колит, воспалительный колит, болезнь Крона, олигоменорея, аменорея, беременность, сахарный диабет, гипертироидизм, нарушения щитовидной железы, нарушения паращитовидной железы, болезнь Кушинга, акромегалия, гипогонадия, иммобилизация или дисфункция, синдром симпатической рефлекторной дистрофии, региональный остеопороз, размягчение костей, потеря кости, связанная с заменой сустава, ВИЧ-ассоциированная потеря кости, потеря кости, вызванная недостатком гормона роста, потеря кости, вызванная кистозным фиброзом, потеря кости, вызванная химиотерапией, потеря кости, вызванная опухолью, потеря кости, вызванная раком, потеря кости, вызванная абляционной терапией гормонами, множественная миелома, потеря кости, вызванная препаратами, нервная анорексия, потеря кости лица, вызванная заболеванием, потеря кости черепа, вызванная заболеванием,

потеря кости челюсти, вызванная заболеванием, потеря кости свода черепа, вызванная заболеванием, потеря кости, вызванная старением, потеря костей лица, вызванная старением, потеря кости черепа, вызванная старением, потеря кости челюсти, вызванная старением, потеря кости свода черепа, вызванная старением, или потеря кости, вызванная полетом в космос.

[000118] В некоторых вариантах воплощения изобретения описанные здесь композиции используют для улучшения результатов ортопедических процедур, стоматологических процедур, имплантации, замены сустава, забора кости, косметической операции на кости и восстановления кости, такого как заживление перелома, заживление без срастания, замедленное заживление со срастанием и реконструкция костей лица. Одна или несколько композиций могут вводиться до, во время и/или после процедуры, замены, отбора, операции или восстановления.

[000119] Композиция не обязательно должна лечить пациента от нарушения или полностью защищать от возникновения связанного с костью нарушения для достижения преимущественного биологического ответа. Композиция может использоваться профилактически, обозначая защиту, в целом или частично, от связанного с костью нарушения или его симптома. Композиция также может использоваться терапевтически для снижения, в целом или частично, связанного с костью нарушения или его симптома, или для защиты, в целом или частично, от дальнейшего прогрессирования связанного с костью нарушения или его симптома. На самом деле, материалы и способы по изобретению особенно используют для повышения минеральной плотности кости и поддержания повышенной минеральной плотности кости в течение периода времени.

[000120] Одно или несколько введений описанной здесь композиции может проводиться в течение периода лечения, например, от примерно 1 месяца до примерно 12 месяцев (например, примерно 2 месяца, примерно 3 месяца, примерно 4 месяца, примерно 5 месяцев, примерно 6 месяцев, примерно 7 месяцев, примерно 8 месяцев, примерно 9 месяцев, примерно 10 месяцев или примерно 11 месяцев). В некоторых вариантах

воплощения изобретения субъекту вводят одну или более доз композиции для поддержания минеральной плотности кости. Термин «поддержание минеральной плотности кости» в контексте данного изобретения обозначает, что повышенная минеральная плотность кости после первичной дозы композиции не падает ниже примерно 1% до примерно 5% в ходе примерно 6 месяцев, примерно 9 месяцев, примерно 1 года, примерно 18 месяцев, примерно 2 лет или в течение жизни пациента. Очевидно, что пациент может потребовать другие фазы лечения для повышения плотности кости и поддержания плотности кости.

[000121] Кроме того, может быть преимущественным введение множественных доз в композиции или отдельных введений доз, в зависимости от режима лечения, выбранного для отдельного пациента. Композиция может быть введена периодически в течение периода времени одного года или менее (например, 9 месяцев или менее, 6 месяцев или менее, или 3 месяцев или менее). В этом отношении композиция может быть введена человеку каждые примерно 7 дней, или 2 недель, или 3 недель, или 1 месяца, или 5 недель, или 6 недель, или 7 недель, или 2 месяцев, или 9 недель, или 10 недель, или 11 недель, или 3 месяцев, или 13 недель, или 14 недель, или 15 недель, или 4 месяцев, или 17 недель, или 18 недель, или 19 недель, или 5 месяцев, или 21 недель, или 22 недель, или 23 недель, или 6 месяцев, или 12 месяцев.

[000122] VII. Комбинированная терапия

[000123] Лечение патологии путем комбинации двух или более агентов, поражающих один и тот же патоген или биохимический путь иногда приводит к большей эффективности и снижает побочные эффекты при использовании терапевтически релевантной дозы каждого агента поодиночке. В некоторых случаях эффективность комбинации препаратов аддитивна (эффективность комбинации примерно равна сумме эффектов каждого препарата отдельно), но в некоторых случаях эффект может быть синергичным (эффект комбинации больше, чем сумма эффектов каждого препарата отдельно). В контексте данного изобретения термин «комбинированная терапия» обозначает два соединения, которые

могут быть доставлены одним способом, например, одновременно, или если одно из соединений вводят вначале с последующим введением второго агента, т.е. последовательно. Необходимый результат может быть представлен субъективным снижением одного или более симптомов или объективным идентифицируемым улучшением у реципиента после введения дозы.

[000124] В некоторых вариантах воплощения изобретения композицию вводят вместе со стандартными препаратами для лечения пониженной минеральной плотности кости. В контексте данного изобретения термин «стандартные препараты» обозначает лечение, являющееся общепринятым докторами для определенного типа пациента с диагностированным типом заболевания. В некоторых вариантах воплощения изобретения стандартные препараты выбирают из группы, состоящей из антирезорбтивных препаратов, костеобразующего агента, антагониста рецептора эстрогена (включая, не ограничиваясь, ралоксифен, базедоксифен и лазофоксифен) и препарат со стимулирующим эффектом на остеокласты. В некоторых вариантах воплощения изобретения антирезорбтивный препарат включает, не ограничиваясь, бифосфонат (включая, не ограничиваясь, алендронат, ризендронат, ибадронат и золендронат), эстроген или аналог эстрогена, селективный модулятор рецептора эстрогена (SERM) и источник кальция, Тиболон, кальцитонин, кальцитриол и гормонозаместительную терапию. В некоторых вариантах воплощения изобретения костнообразующий агент включает, не ограничиваясь, паратиреоидный гормон (ПТГ) или его пептидный фрагмент, ПТГ-родственный белок (ПТГ-рб), костный морфогенетический белок, остеогенин, NaF, агонист PGE₂, статины и лиганд RANK (RANKL). В некоторых вариантах воплощения изобретения препарат со стимулирующим эффектом на остеокласты включает, не ограничиваясь, витамин D или производное витамина D, или его миметик.

[000125] В некоторых вариантах воплощения изобретения композицию вводят субъекту при противопоказании описанного здесь лечения стандартными препаратами.

ПРИМЕРЫ

Пример 1 – Кальция ацетат снижает эффективную вязкость композиций с антителом к склеростину

[000126] 10 мл выбранного антитела к склеростину (75,7 мг/мл) было диализировано относительно 2 л 10 мМ Na(OAc) и 9% сахарозы при 4°C в течение 2 часов. Выбранное антитело к склеростину (75,7 мг/мл) было сконцентрировано до примерно 160 мг/мл и разбавлено водой до примерно 140 мг/мл и 120 мг/мл. Определенное поглощение разведенных образцов составило 120, 142 и 157 мг/мл, соответственно.

[000127] 10 мкл 1,0 М Ca(OAc)₂ было добавлено до 1 мл 120 мг/мл, 140 мг/мл и 160 мг/мл образцов. Абсолютная вязкость, pH и осмоляльность образцов была определена (см. Таблицу 2). Абсолютная вязкость образцов (500 мкл) измеряется с использованием вискозиметра с конусом и плоскостью Brookfield LV-DVII со шпинделем CPE-40 с температурой соответствующей пробирки для образцов, которая регулируется циркулирующей водяной баней при постоянном значении 25°C.

[000128]

Таблица 2

Образец	Вязкость (сП)	pH	Осмоляльность
120 мг/мл (контроль)	18	5.3	375
120 мг/мл + 10 мМ Ca(OAc) ₂	8,4	5.4	398
142 мг/мл + 10 мМ Ca(OAc) ₂	17	5.4	450
157 мг/мл + 10 мМ Ca(OAc) ₂	36	5.4	610

[000129] Результаты показали, что 10 мМ Ca(OAc)₂, введенные в жидкую композицию выбранного антитела, снижали вязкость примерно на половину. Данный эксперимент проводился для каждого антитела AT-4, AT-5, AT-13, AT-14, AT-19, AT-20 и AT-23.

Пример 2 – Коррекция композиции

[000130] 10 мл выбранного антитела к склеростину (75,7 мг/мл) было диализировано относительно 2 л 10 мМ Na(OAc) и 6% сахарозы или 4% сахарозы при 4°C в течение 2 часов. Затем

каждая композиция с сахарозой была сконцентрирована с использованием фильтров Amicon примерно до 140 мг/мл, затем разведена водой до указанных концентраций (т.е. 120 мг/мл, 140 мг/мл и 160 мг/мл). Значения поглощения разведенных образцов были определены и составили 124 мг/мл (4% сахарозы), 119,5 мг/мл (6% сахарозы), 137,5 мг/мл (4% сахарозы) и 142 мг/мл (6% сахарозы), соответственно.

[000131] 10 мкл 1,0М Ca(OAc)₂ было добавлено к 1 мл образцов. Вязкость, pH и осмоляльность образцов была определена (см. Таблицу 3).

Таблица 3

Образец	мМ	мг/мл	pH	Осмоляль- ность	Вязкость (сП)
120 мг/мл + 10 мМ CaOAc + 4% сахарозы	10	124	5,285	214	6,2
120 мг/мл + 10 мМ CaOAc + 6% сахарозы	10	119,5	5,25	282	5,7
140 мг/мл + 10 мМ CaOAc + 4% сахарозы	10	137.5	5,303	231	9,5
140 мг/мл + 10 мМ CaOAc + 6% сахарозы	10	142	5,307	294	11

[000132] Анализ был повторен следующим образом: 10 мл выбранного антитела к склеростину (75,7 мг/мл) было диализировано относительно 2 л 10 мМ Na(OAc), 6% сахарозы или 4% сахарозы при 4°C в течение 2 часов. Каждая композиция с сахарозой была сконцентрирована с использованием фильтра Amicon примерно до 140 мг/мл, затем разведена водой до указанных концентрацией (т.е. 70 мг/мл, 100 мг/мл и 120 мг/мл). Определенные значения поглощения разведенных образцов составили 71 мг/мл (4% сахароза), 68,2 мг/мл (6% сахарозы), 99,4 мг/мл (4% сахарозы), 100,5 мг/мл (6% сахарозы), 122 мг/мл (4% сахарозы) и 113 мг/мл (6% сахарозы), соответственно.

[000133] pH, осмоляльность и вязкость образцов были определены. См. Таблицу 4.

Таблица 4

Образец	мМ	мг/мл	рН	Осмоляль- ность	Вязкость (сП)
70 мг/мл + 4% сахарозы	10	71	5,205	154	3,5
70 мг/мл + 10 мМ СаОАС + 4% сахарозы	10	71	5,233	183	2,2
70 мг/мл 6% сахарозы	10	68,2	5,201	231	3,4
70 мг/мл + 10 мМ СаОАС + 6% сахарозы	10	68,2	5,279	256	2,4
100 мг/мл + 4% сахарозы	10	99,4	5,265	165	8,1
100 мг/мл + 10 мМ СаОАС +4% сахарозы	10	99,4	5,288	191	4,1
100 мг/мл + 6% сахарозы	10	100,5	5,273	241	8,4
100 мг/мл + 10 мМ СаОАС +6% сахарозы	10	100,5	5,303	270	4,3
120 мг/мл + 4% сахарозы	10	122	5,295	177	15,6
120 мг/мл + 10 мМ СаОАС +4% сахарозы	10	122	5,306	202	6,9
120 мг/мл + 6% сахарозы	10	113	5,3	249	15,4
120 мг/мл + 10 мМ СаОАС + 6% сахарозы	10	113	5,311	274	6,6

[000134] Понижение рН буфера Са(ОАС)₂ до 5,2 поддерживало все значения рН финальной композиции между 5,25 и 5,307. Композиции с 4% сахарозой были ниже диапазона изотоничности (250–350 мОсм/кг), однако композиции с 6% сахарозой были около диапазона изотоничности.

[000135] Для дальнейшей оценки эффекта 6% сахарозы с 10 мМ Са(ОАС)₂ в снижении вязкости, был повторен указанный выше анализ с дополнительными концентрациями антитела к склеростину до 160 мг/мл.

[000136] Образцы были приготовлены, как это описано выше, со следующими концентрациями: 120 мг/мл, 140 мг/мл и 160 мг/мл. 10 мкл 1,0М Са(ОАС)₂, рН 5,2, было добавлено к каждому образцу. рН, осмоляльность и вязкость образцов были определены. См. Таблицу 5.

[000137]

Таблица 5

Образец	мМ	мг/мл	рН	Осмоляльность	Вязкость (сП)
100 мг/мл + 10 мМ СаОАС +6% сахарозы	10	107	5,285	271	4,3
100 мг/мл + 10 мМ СаОАС +6% сахарозы	10	107	5,285	277	4,3
120 мг/мл + 10 мМ СаОАС +6% сахарозы	10	120	5,311	279	6,1
120 мг/мл + 10 мМ СаОАС +6% сахарозы	10	120	5,311	278	6
140 мг/мл + 10 мМ СаОАС +6% сахарозы	10	145	5,329	X	12
140 мг/мл + 10 мМ СаОАС +6% сахарозы	10	145	5,329	309	11,7
160 мг/мл + 10 мМ СаОАС +6% сахарозы	10	168,7	5,343	X	18,8
160 мг/мл + 10 мМ СаОАС +6% сахарозы	10	168,7	5,343	X	18,8

[000138] Данный эксперимент проводился для каждого антитела АТ-4, АТ-5, АТ-13, АТ-14, АТ-19, АТ-20 и АТ-23.

Пример 3 - Эффект кальция ацетата в других композициях с высоким содержанием белка.

[000139] В Примере ниже определяли снижения кальция ацетатом вязкости композиций, содержащих высокую концентрацию белка, кроме антитела к склеростину.

[000140] Антитела, не являющиеся антителами к склеростину, #1-#5, как было определено, имели концентрацию 131,6 мг/мл, 94 мг/мл, 113,2 мг/мл, 50 мг/мл и 106,3 мг/мл, соответственно. Термин «антитело, не являющееся антителом к склеростину» в контексте данного изобретения обозначает антитело, отличное от описанного здесь антитела к склеростину.

[000141] 10 мкл 1,0М Са(ОАс)₂ было добавлено к 1 мл 5 образцов, указанных выше. Вязкость, рН и осмоляльность образцов

была определена (см. Таблицу 6).

[000142]

Таблица 6

Образец	мг/мл	Вязкость (сП)
Антитело, не являющееся антителом к склеростину #1	94	6,8
Антитело, не являющееся антителом к склеростину #1 + 10 mM Ca(OAc) ₂	94	5,10
Антитело, не являющееся антителом к склеростину #2	135	9,8
Антитело, не являющееся антителом к склеростину #2 + 10 mM Ca(OAc) ₂	135	8,3
Белок #1	50	3,3
Белок #1 + 10 mM Ca(OAc) ₂	50	3,2
Белок #1	106,3	16,6
Белок #1 + 10 mM Ca(OAc) ₂	106,3	15,6

[000143] Кальция ацетат не существенно снижал вязкость любого из образцов.

Пример 4 - Эффект некальциевых солей на вязкость композиции с высоким содержанием антитела к склеростину

[000144] Представленный ниже эксперимент проводили для определения способности некальциевых солей снижать вязкость композиции с антителом к склеростину.

[000145] Выбранное антитело к склеростину (такое же, как в Примерах 1-2 выше) было сконцентрировано до ~130 мг/мл. 10 мкл 1,0M (NH₄)₂SO₄ или 1,0M MgSO₄ было добавлено к 1 мл образца антитела. Вязкость контроля была определена как 30сП. Было определено, что MgSO₄ по существу снижал вязкость образца (MgSO₄+образец = 16 сП). (NH₄)₂SO₄ незначительно снижал вязкость образца.

Пример 5 - Эффект других кальциевых солей на вязкость композиции с высоким содержанием антитела к склеростину

[000146] Представленный ниже эксперимент проводили для определения способности других кальциевых солей, кроме кальция

ацетата, снижать вязкость композиции с антителом к склеростину.

[000147] Выбранное антитело к склеростину (такое же, как в Примерах 1-2 выше) было сконцентрировано до ~125 мг/мл. 10 мкл 25 мМ CaCl₂ или 25 мМ MgCl₂ было добавлено 1 мл образца антитела. Вязкость контроля была определена как 18,5 сП. Было определено, что CaCl₂ и MgCl₂ по существу снижают вязкость образца (CaCl₂ + образец = 9 сП и MgCl₂ + образец = 8).

Пример 6 - Эффект кальция ацетата на другое антитело к склеростину

[000148] Данный эксперимент проводили для определения способности кальция ацетата снижать вязкость композиции с антителом к склеростину, включающей другое антитело к склеростину, чем в Примерах 1-2 выше.

[000149] Выбранное антитело к склеростину было сконцентрировано до ~131 мг/мл. 10 мкл 1,0М Ca(OAc)₂ было добавлено к 1 мл образца антитела. Вязкость контроля была определена как 17,3 сП. Было выявлено, что Ca(OAc)₂ незначительно снижает вязкость образца (15,3 сП).

[000150] Многочисленные модификации и вариации при использовании изобретения станут очевидными для специалиста в данной области с учетом представленных здесь вариантов воплощения изобретения. Вследствие этого, единственное ограничение, которое применимо к изобретению, представлено в прилагаемой формуле изобретения.

[000151] Все патенты США, публикации заявок на патенты США, заявки на патенты США, иностранные патенты, заявки на иностранные патенты и непатентные заявки, указанные в тексте данной заявки и/или перечисленные в Инструкции по применению, включены сюда во всей своей полноте посредством ссылок.

[000152] Исходя из вышеизложенного, станет очевидно, что, несмотря на то, что специфические варианты воплощения изобретения были описаны здесь только в иллюстративных целях, различные модификации могут быть произведены без отклонения от сущности и объема изобретения.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Timothy Osslund

<120> КОМПОЗИЦИИ С ВЫСОКОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ АНТИТЕЛ

<130> 31173/45219A

<140> US-61/334,986

<141> 2010-05-14

<160> 248

<170> Патентная версия 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-A & Ab-1 Lcdr1

<400> 1

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-A и Ab-1 Lcdr2

<400> 2

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
1 5

<210> 3

<211> 10

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-A и Ab-1 Lcdr3

<400> 3

Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala
1 5 10

<210> 4

<211> 5

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-A и Ab-1 Hcdr1

<400> 4

Ser Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 5

<211> 16

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-1 и Ab-2 HCDR2

<400> 5

Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 6

<211> 4

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-A и Ab-1 HCDR3

<400> 6

Asn Trp Asn Leu
1

<210> 7

<211> 654

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Кролик - мышьяная химера

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> легкая цепь Ab-A (нет сигнала)

<400> 7

```
gcgcaagtgc tgaccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
atcaattgcc agtccagtca gagtgtttat gataacaact ggtagcctg gtttcagcag 120
aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatt tatgatgcat ccgatctggc atctggggtc 180
ccatcgcggt tcagtggcag tggatctggg acacagttca ctctcacat cagcggcgtg 240
cagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaggcgctt ataatgatgt tatttatgct 300
ttcggcggag ggaccgaggt ggtgggtcaaa cgtacggatg ctgcaccaac tgtatccatc 360
ttcccacat ccagtgagca gttaacatct ggagggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 420
aatttctacc ccaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 480
```

ggcgctctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 540
 accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 600
 cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag 654

<210> 8
 <211> 217
 <212> белок
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> Кролик - мышьяная химера

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> легкая цепь Ab-A (нет сигнала)

<400> 8

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn
 20 25 30

Asn Trp Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
 65 70 75 80

Gln Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Ala Tyr Asn Asp
 85 90 95

Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
 100 105 110

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

Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 130 135 140

Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn
 145 150 155 160

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

165

170

175

Ser	Met	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg	His
			180					185					190		

Asn	Ser	Tyr	Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro	Ile
		195					200					205			

Val	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys
	210					215		

<210> 9
 <211> 1302
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> гуманизированное антитело

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Аб-А тяжелая цепь (нет сигнала)

<400> 9
 cagtcgctgg aggagtccgg gggctcgcctg gtcacgcctg ggacaccctt gacactcacc 60
 tgcacagcct ctggattctc cctcagtagt tattggatga actgggtccg ccaggctcca 120
 ggggaggggc tggaatggat cggaaccatt gattctgggt gtaggacgga ctacgcgagc 180
 tgggcaaaaag gccgattcac catctccaga acctcgacta cgatggatct gaaaatgacc 240
 agtctgacga ccggggacac ggccccgttat ttctgtgcca gaaattggaa cttgtggggc 300
 caaggcacc tcgtcacctg ctcgagcgct tctacaaagg gcccatctgt ctatccactg 360
 gccctggat ctgctgcca aactaactcc atggtgacct tgggatgcct ggtcaagggc 420
 tatttcctg agccagtac agtgacctg aactctggat ccctgtccag cgggtgtgac 480
 accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc tacactctga gcagctcagt gactgtcccc 540
 tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc tgcaacgttg cccaccgggc cagcagcacc 600
 aaggaggaca agaaaattgt gcccagggat tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc 660
 ccagaagtat catctgtctt catcttcccc ccaaagccca aggatgtgct caccattact 720
 ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta gacatcagca aggatgatcc cgaggctccag 780
 ttcagctggg ttgtagatga tgtggagggt cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag 840
 cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt gaacttccca tcatgcacca ggactggctc 900
 aatggcaagg agttcaaag caggggtcaac agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa 960
 accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag gctccacagg tgtacacat tccacctccc 1020
 aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt ctgacctgca tgataacaga cttcttccct 1080

gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat gggcagccag cggagaacta caagaacact 1140
cagcccatca tggacacaga tggctcttac ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag 1200
agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac 1260
caccatactg agaagagcct ctccactct cctggtaaat ga 1302

<210> 10
<211> 433
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> гуманизированное антитело

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> тяжелая цепь Ab-A (нет сигнала)

<400> 10

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Trp
20 25 30

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

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

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

Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Trp
85 90 95

Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
100 105 110

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

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
130 135 140

Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
145 150 155 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
 165 170 175

Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
 180 185 190

Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
 195 200 205

Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
 210 215 220

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
 225 230 235 240

Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
 245 250 255

Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
 260 265 270

Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 275 280 285

Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 290 295 300

Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 305 310 315 320

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
 325 330 335

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
 340 345 350

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
 355 360 365

Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
 370 375 380

Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
 385 390 395 400

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 405 410 415

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
420 425 430

Lys

<210> 11
<211> 390
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> гуманизированное антитело

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> переменный участок легкой цепи (с сигналом)

<400> 11
atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
acatttgctc aagttctgac ccagagtcca agcagctctct ccgccagcgt aggcgatcgt 120
gtgactatta cctgtcaatc tagtcagagc gtgtatgata acaattggct ggcgtggtagc 180
cagcaaaaac cgggcaaagc cccgaagctg ctcatctatg acgcgtccga tctggctagc 240
gggtgcca gccgtttcag tggcagtggc agcggctactg actttaccct cacaatttcg 300
tctctccagc cggaagattt cgccacttac tattgtcaag gtgcttaca c gatgtgatt 360
tatgccttcg gtcagggcac taaagtagaa 390

<210> 12
<211> 133
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> гуманизированное антитело

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> переменный участок Ab-1 легкой цепи (с сигналом)

<400> 12

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

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

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

Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys
115 120 125

Val Glu Ile Lys Arg
130

<210> 13
<211> 393
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> гуманизированное антитело

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> переменный Ab-1 участок тяжелой цепи (с сигналом)

<400> 13
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccactgtgag 60
gtgcagctgt tggagtctgg aggcgggctt gtccagcctg gagggagcct gcgtctctct 120
tgtgcagcaa gcggcttcag cttatcctct tactggatga attgggtgcg gcaggcacct 180
gggaagggcc tggagtgggt gggcaccatt gattccggag gccgtacaga ctacgcgtct 240
tgggcaaagg gccgtttcac catttcccgc gacaactcca aaaataccat gtacctccag 300
atgaactctc tccgcgcaga ggacacagca cgttattact gtgcacgcaa ctggaatctg 360
tgggggtcaag gtactcttgt aacagtctcg agc 393

<210> 14
<211> 131
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> гуманизированное антитело

<400> 14

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val His Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Gly Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser
65 70 75 80

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
85 90 95

Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Arg Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Asn Trp Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 15
<211> 10
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-B LCDR1

<400> 15

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val Asp
1 5 10

<210> 16
<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-B LCDR2

<400> 16

Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe
1 5

<210> 17
<211> 9
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LCDR3

<400> 17

Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 18
<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-B HCDR1

<400> 18

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly
1 5

<210> 19
<211> 16
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-B HCDR2

<400> 19

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 20
<211> 14
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-B HCDR3

<400> 20

Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 21
<211> 642
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ

<223> Ab-B легкая цепь (без сигнала)

<400> 21

caaattgttc tcacccagtc tccaacaatc gtgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
ctaacttgca gtgccagttc aagtgtaagt ttcgtggact ggttccagca gaagccaggc 120
acttctccca aacgctggat ttacagaaca tccaacctgg gttttggagt ccctgctcgc 180
ttcagtgggcg gtggatctgg gacctctcac tctctcacia tcagccgaat ggaggctgaa 240
gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtacttacc caccacggtt cggtgctggg 300
accaagctgg aactgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacia cttctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg agggcactca caagacatca 600
acttcacca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

<210> 22

<211> 213

<212> белок

<213> Mus musculus

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Ab-B легкая цепь (без сигнала)

<400> 22

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

Glu Lys Val Thr Leu Ile Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val
20 25 30

Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser His Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

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

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 23
<211> 1350
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Аб-В тяжелая цепь (без сигнала)

<400> 23
caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtcctg 60
acttgttctt tctctggggtt ttactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120
caccatcag ggaagaatct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180
tataaccag tcctgaagag ccgactgact atctccaagg atacctcaa cagccaggta 240
ttcctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata 300
gaggactttg attacgacga ggagtattat gctatggact actgggggtca aggaacctca 360
gtcatcgtct cctcagccaa aacgacacce ccatctgtct atccactggc ccctggatct 420
gctgcccaaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
ccagtgcag tgacctgaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccgggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720

tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccc aggtccagtt cagctgggtt 840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actgggtcaa tggcaaggag 960
ttcaaatgca gggtaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200
gacacagatg gctcttactt cgtctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactggggag 1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaataga 1350

<210> 24
<211> 449
<212> белок
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-В тяжелая цепь (без сигнала)
<400> 24

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg His Pro Ser Gly Lys Asn Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val
50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser Ala Lys Thr

115

120

125

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

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
 165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
 180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
 195 200 205

Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
 210 215 220

Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
 225 230 235 240

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

Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
 260 265 270

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

Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 290 295 300

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

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

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

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln

370

375

380

Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
385 390 395 400

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
405 410 415

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 25
<211> 15
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-C LCDR1

<400> 25

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

<210> 26
<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-C LCDR2

<400> 26

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 27
<211> 9
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-C LCDR3

<400> 27

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

<210> 28
<211> 5
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-C HCDR1

<400> 28

Asp Cys Tyr Met Asn
1 5

<210> 29
<211> 17
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-C HCDR2

<400> 29

Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 30
<211> 16
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-C HCDR3

<400> 30

Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 31
<211> 657
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-C легкая цепь (без сигнала)

<400> 31

gacattgtgc tgaccsaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc 60
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttatat gaactgggtac 120
cagcagaaac caggacagcc accsaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 180

gggatcccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
 cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 300
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
 atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
 aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540
 agcacctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600
 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 657

<210> 32
 <211> 218
 <212> белок
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Ab-C легкая цепь (без сигнала)

<400> 32

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
180 185 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
195 200 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 33
<211> 1350
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Аб-С тяжелая цепь (без сигнала)
<400> 33

gagggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctgggtgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60
tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactgctaca tgaactgggt gaagcagagc 120
catgggaaga gccttgaatg gattggagat attaatcctt tcaacgggtgg tactacctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
atgcagctca acagcctgac atctgacgac tctgcagtct attactgtgc aagatcccat 300
tattacttcg atggtagagt cccttgggat gctatggact actgggggtca aggaacctca 360
gtcacctgct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct 420
gctgccc aaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
ccagtgcagc tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ctttgcata gtacagtccc agaagtatca 720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgtctca ccattactct gactcctaag 780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840
gtagatgatg tggagggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcagtga acttcccatac atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
ttcaaatgca ggggtcaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
 gccaaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttcctga agacattact 1140
 gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200
 gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
 gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
 aagagcctct cccactctcc tggtaaata 1350

<210> 34
 <211> 449
 <212> белок
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Ab-C тяжелая цепь (без сигнала)
 <400> 34

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met
 100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
 115 120 125

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

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
195 200 205

Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
210 215 220

Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
225 230 235 240

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

Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
260 265 270

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

Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
290 295 300

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

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

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

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
370 375 380

Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
385 390 395 400

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
405 410 415

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 35
<211> 11
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-D LCDR1

<400> 35

Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn
1 5 10

<210> 36
<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-D LCDR2

<400> 36

Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-D LCDR3

<400> 37

Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 38
<211> 5
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-D HCDR1

<400> 38

Asp His Tyr Met Ser
1 5

<210> 39
<211> 17
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-D HCDR2

<400> 39

Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 40
<211> 10
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-D HCDR3

<400> 40

Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 41
<211> 645
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 41
gatgtccaga tgattcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctttgggaga catagtcacc 60
atgacttgcc aggcaagtca gggcactagc attaatttaa actggtttca gcaaaaacca 120
gggaaggctc ctaagctcct gatctatggt tcaagcaact tggaagatgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtagata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctggaggat 240
gaagatctgg caacttattt ctgtctacaa catagttatc tcccgtacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 645

<210> 42
<211> 214
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 42

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

Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 43
<211> 1332
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 43
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctgggtgacgc ctggggcctc agtgaagata 60
tcttgtaagg cttctggata cacattcact gaccactaca tgagctgggt gaagcagagt 120
catggaaaaa gccttgagtg gattggagat attaatccct attctggtga aactacctac 180
aaccagaagt tcaagggcac ggccacattg actgtagaca agtcttccag tatagcctac 240
atggagatcc gcggcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgat 300
tacgacgcct ctccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc 360
aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gccctggat ctgctgcca aactaactcc 420
atggtgacc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccctg agccagtgac agtgacctgg 480
aactctggat ccctgtccag cgggtgtcac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc 540
tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc 600
tgcaacgctt cccaccggc cagcagcacc aagggtggaca agaaaattgt gcccagggat 660
tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc 720
ccaaagcca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta 780
gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg 840
cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt 900
gaacttcca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaag caggggtcaac 960
agtccagctt tcctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag 1020
gctccacagg tgtacacat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt 1080
ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat 1140
gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac 1200
ttcatctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc 1260
tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct 1320
cctggtaa at ga 1332

<210> 44
<211> 443
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 44

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
 20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

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

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys
 210 215 220

Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro
 225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr
 245 250 255

Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser
 260 265 270

Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile
290 295 300

Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn
305 310 315 320

Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
325 330 335

Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu
340 345 350

Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe
355 360 365

Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala
370 375 380

Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr
385 390 395 400

Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly
405 410 415

Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430

Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 45
<211> 11
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-2 LCDR1

<400> 45

Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 46
<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-2 LCDR2

<400> 46

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-3 LCDR3

<400> 47

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 48
<211> 5
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-2 HCDR1

<400> 48

Asp Tyr Phe Ile His
1 5

<210> 49
<211> 17
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-2 HCDR2

<400> 49

Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 50
<211> 12
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-2 HCDR3

<400> 50

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 51
<211> 642
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-2 легкая цепь (без сигнала)

<400> 51
caaattgttc tctcccagtc tccagcaatc ctgtctacat ctccagggga gaaggtcaca 60
atgacttgca gggccagctc aagtgtatat tacatgcact ggtaccagca gaagccagga 120
tcctcccca aaccctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgc 180
ttcagtgga gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcaccagagt ggaggctgaa 240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtg agtagtgacc cactcacggt cggtgctggg 300
accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
acttcacca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

<210> 52
<211> 213
<212> белок
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-2 легкая цепь (без сигнала)

<400> 52

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

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

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

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

50

55

60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

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

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 53
<211> 1338
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-2 тяжелая цепь (без сигнала)

<400> 53
gaggttcagg tgcagcagtc tgggccagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg 60
tcctgcacag cttctggctt caacattaa gactacttta tacactgggt gaagcagagg 120
cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg cttgacctg aggatggtga aagtgattat 180
gccccgaagt tccaggacaa ggccattatg acagcagaca catcatcaa cacagcctat 240
cttcagctca gaagcctgac atctgaggac actgccatct attattgtga gagagaggac 300

tacgatggta cctacacctt ttttccttac tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360
 gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat cactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420
 aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
 acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
 gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600
 gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
 agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc 720
 ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctccaaaggt cacgtgtggt 780
 gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840
 gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
 gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
 gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
 ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
 gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
 tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
 tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actggggaggc aggaaatact 1260
 ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
 cactctctctg gtaaataga 1338

<210> 54
 <211> 445
 <212> белок
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Ab-2 тяжелая цепь (без сигнала)

<400> 54

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

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

Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe
 50 55 60

Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
 130 135 140

Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
 180 185 190

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

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
 210 215 220

Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
 225 230 235 240

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
 290 295 300

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 305 310 315 320

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

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
340 345 350

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
355 360 365

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385 390 395 400

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
405 410 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
420 425 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 55
<211> 12
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-3 и Ab-15 LCDR1

<400> 55

Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His
1 5 10

<210> 56
<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-3 и Ab-15 LCDR2

<400> 56

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 57
<211> 9
<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-3 и Ab-15 LCDR3

<400> 57

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 58

<211> 5

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-3 и Ab-15 HCDR1

<400> 58

Asp Phe Tyr Leu His
1 5

<210> 59

<211> 17

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-3 и Ab-15 HCDR2

<400> 59

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

Asp

<210> 60

<211> 16

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-3 и Ab-15 HCDR3

<400> 60

Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 61

<211> 648

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<220>

<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-3 легкая цепь

<400> 61
gaaattgtgc tcaccsagtc tccagcactc atggctgcat ctccggggga gaaggtcacc 60
atcacctgca gtgtcagttc aactataagt tccaaccact tgcactgggtt ccagcagaag 120
tcagacacct ccccsaaacc ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtcctt 180
gttcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag 240
gctgaggatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccact caggttcggc 300
gctgggacca agctggagct gagacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 360
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
taccsaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcacctc 540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgttag 648

<210> 62
<211> 215
<212> белок
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-3 легкая цепь (нет сигнала)

<400> 62

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
20 25 30

His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Asp Thr Ser Pro Lys Pro Trp
35 40 45

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg Arg Ala Asp Ala

100

105

110

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

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp
130 135 140

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
145 150 155 160

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
180 185 190

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 63
<211> 1350
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-3 тяжелая цепь

<400> 63
gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa cttgtgaggc caggggcctt agtcaagttg 60
tctgcacag cttctgactt caacattaa gacttctatc tacactggat gaggcagcgg 120
cctgaacagg gcctggactg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat 180
gaccgaagt tccaggaca ggccactctt acaacagaca catcctcaa cacagcctac 240
ctgcagctca gcggcctgac atctgagacc actgccgtct attactgttc tagagaggcg 300
gattatttcc acgatggtac ctctactgg tacttcgatg tctggggcgc agggaccaca 360
atcacgtct cctcagcaa aacgacacc ccatctgtct atccactggc cctggatct 420
gctgccaaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
ccagtgcagc tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagcaccia ggtggacaag 660

aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
 tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
 gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccc aggtccagtt cagctggttt 840
 gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
 actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actgggtcaa tggcaaggag 960
 ttcaaatgca ggggtcaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
 accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
 gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
 gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200
 gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactggggag 1260
 gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgaggggc tgcacaacca ccatactgag 1320
 aagagcctct cccactctcc tggtaaataga 1350

<210> 64
 <211> 449
 <212> белок
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Ab-3 тяжелая цепь (без сигнала)

<400> 64

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

Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Ile Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
 115 120 125

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

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
 165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
 180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
 195 200 205

Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
 210 215 220

Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
 225 230 235 240

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

Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
 260 265 270

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

Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 290 295 300

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

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

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

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
370 375 380

Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
385 390 395 400

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
405 410 415

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 65
<211> 324
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> вариабельный участок Ab-15 легкой цепи

<400> 65
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60
ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatcatc ttcattgggtt ccaacagaaa 120
cccggcaaag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcadc aggcggttctt 180
tcaagatttt caggctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatadc ctccctccaa 240
cccgaagact tcgcaaccta ttactgtcaa caatgggtct catatccact cacatttggc 300
ggcggcaca aagtagaaat taaa 324

<210> 66
<211> 108
<212> белок
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> вариабельный участок Ab-15 легкой цепи

<400> 66

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 Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
20 25 30

His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

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

<210> 67
<211> 375
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> вариабельный участок Ab-15 тяжелой цепи

<400> 67
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgactt caacattaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatgggtga tactttatat 180
gaccggaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300
gattatttcc acgatggtac ctctactggt tacttcgatg tctgggggccc tggcacccctg 360
gtcacctct ctagt 375

<210> 68
<211> 125
<212> белок
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> вариабельный участок Ab-15 тяжелой цепи

<400> 68

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

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

<210> 69
 <211> 645
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> гуманизированное антитело

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Ab-15 легкая цепь

<400> 69		
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca		60
ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatcatc ttcattgggtt ccaacagaaa		120
cccggcaaag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcac aggcgttcct		180
tcaagatddd caggctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatatac ctccctccaa		240
cccgaagact tcgcaaccta ttactgtcaa caatggctct catatccact cacatttggc		300
ggcggcacia aagtagaaat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg		360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc		420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc		480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacccctg		540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag		600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt

645

<210> 70

<211> 215

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> последовательность гуманизованных антител

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Ab-15 легкая цепь

<400> 70

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 Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
20 25 30

His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180

185

190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 71
<211> 1353
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> гуманизированное антитело

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-15 тяжелая цепь

<400> 71
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat 180
gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300
gattatttcc acgatggtac ctccactagg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg 360
gtcaccgtct ctagtgcctc caccaagggc ccatcggctt tccccctggc gccctgctcc 420
aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcagggcgt ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct 540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac 600
ttcggcacc agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaaac caaggtggac 660
aagacagttg agcgcaaatg ttgtgtcgag tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca 720
ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780
cctgaggcca cgtgcgtggg ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac 840
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccacggga ggagcagttc 900
aacagcacgt tccgtgtggg cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggcctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1020
tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag 1080
gagatgacca agaaccagggt cagcctgacc tgcttgggtc aaggcttcta cccagcgcac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc 1200

atgctggact cgcacggctc cttcttcttc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320
 acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 72
 <211> 451
 <212> белок
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> последовательность гуманизированных антител

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Ab-15 тяжелая цепь

<400> 72

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
 20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60

Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu 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> 73
<211> 11
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-4 и Ab-5 LCDR1

<400> 73

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 74
<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-4 и Ab-5 LCDR2

<400> 74

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

<210> 75
<211> 9
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-4 и Ab-5 LCDR3

<400> 75

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 76
<211> 5
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-4 и Ab-5 HCDR1

<400> 76

Asp Tyr Asn Met His

1

5

<210> 77
<211> 17
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-4 и Ab-5 HCDR2

<400> 77

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 78
<211> 14
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> HCDR3

<400> 78

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 79
<211> 645
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-4 легкая цепь

<400> 79

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240
gaagatthttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 645

<210> 80
<211> 214
<212> белок
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-4 легкая цепь

<400> 80

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 81
<211> 1344
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-4 тяжелая цепь

<400> 81
gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcaactgggt gaagcagaac 120
caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattggggc 300
tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
tgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagatg 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcaggggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaaa 1020
ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggccctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320

ctctcccact ctcttggtaa atga

1344

<210> 82
<211> 447
<212> белок
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-4 тяжелая цепь

<400> 82

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

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

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala

195

200

205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
 210 215 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
 225 230 235 240

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

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320

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

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

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> вариабельный участок Ab-5 легкой цепи

<400> 83
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60
ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc 120
ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca 180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttcctc cctccaacca 240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc 300
ggcacaaaag ttgaaattaa a 321

<210> 84
<211> 107
<212> белок
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> вариабельный участок Ab-5 легкой цепи

<400> 84

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 Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu 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 Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 85

<211> 369
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> вариабельный участок Ab-5 тяжелой цепи

<400> 85
gagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgttaaagtt 60
tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120
ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaacccta atagtggagg agcaggctac 180
aatcaaaaat tcaaaggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240
atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgctc acgacttggg 300
tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc 360
gtctctagt 369

<210> 86
<211> 123
<212> белок
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> вариабельный участок Ab-5 тяжелой цепи

<400> 86
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 87
<211> 642
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> гуманизированное антитело

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-5 легкая цепь

<400> 87
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60
ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaacc 120
ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca 180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttcctc cctccaacca 240
gaagattttg caacctatta ctgtcaaca ggcgatacac tcccatacac attcggcggc 300
ggcacaaaag ttgaaattaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 88
<211> 214
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> гуманизированное антитело

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-5 легкая цепь

<400> 88

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 Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu 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 Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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 Val 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> 89
<211> 1347
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> гуманизированное антитело

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-5 тяжелая цепь

<400> 89
gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgttaaagtt

tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg	120
ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaacccta atagtggagg agcaggctac	180
aatcaaaaat tcaaaggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat	240
atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg	300
tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc	360
gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc	420
acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctgggtcaagg actacttccc cgaaccggtg	480
acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta	540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgcctccag caacttcggc	600
accagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca	660
gttgagcgc aatgtttgtg cgagtgccca ccgtgccag caccacctgt ggcaggaccg	720
tcagtcttcc tcttcccc aaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag	780
gtcacgtgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagacccc aggtccagtt caactggtag	840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccac gggaggagca gttcaacagc	900
acgttccgtg tggtcagcgt cctcacggt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag	960
tacaagtgca aggtctcaa caaaggcctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa	1020
accaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatccc ggaggagatg	1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc	1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg	1200
gactccgacg gtccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag	1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag	1320
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa	1347

<210> 90
 <211> 449
 <212> белок
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> гуманизированное антитело

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Ab-5 тяжелая цепь

<400> 90

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

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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
 210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
 225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

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

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 91

<211> 11

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-6 LCDR1

<400> 91

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 92

<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-6 LCDR2

<400> 92

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 93
<211> 9
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-6 LCDR3

<400> 93

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 94
<211> 5
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-6 HCDR1

<400> 94

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 95
<211> 17
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-6 HCDR2

<400> 95

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 96
<211> 14
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-6 HCDR3

<400> 96

Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 97
<211> 645
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-6 легкая цепь

<400> 97
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtttca gcagaaacca 120
gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggggggg 300
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 98
<211> 214
<212> белок
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-6 легкая цепь

<400> 98

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

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Phe Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 99
<211> 1344
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-6 тяжелая цепь

<400> 99
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcctc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcaactgggt gaaacagaac 120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tagtggctac 180

aaccaaaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcttccag cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattggtc 300
tacgatggca gctacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtgggtg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcaggggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaaa 1020
ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggagggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccact ctcttgtaa atga 1344

<210> 100
<211> 447
<212> белок
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-6 тяжелая цепь

<400> 100

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110

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

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
 130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
 180 185 190

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

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
 210 215 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
 225 230 235 240

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

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

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

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

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 101
<211> 11
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-7 LCDR1

<400> 101

Arg Ala Ser Gln Val Ile Thr Asn Tyr Leu Tyr
1 5 10

<210> 102
<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-7 LCDR2

<400> 102

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 103
<211> 9
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-7 LCDR3

<400> 103

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 104
<211> 5
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-7 HCDR1

<400> 104

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 105
<211> 17
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-7 HCDR2

<400> 105

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 106
<211> 14
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-7 HCDR3

<400> 106

Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 107
<211> 642
<212> ДНК

<213> Mus musculus

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Ab-7 легкая цепь

<400> 107

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatztat actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 108

<211> 214

<212> белок

<213> Mus musculus

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Ab-7 легкая цепь

<400> 108

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

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

Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr

85

90

95

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 109
 <211> 1341
 <212> ДНК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Ab-7 тяжелая цепь

<400> 109
 gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac 120
 caaggaaaga gcctagaatg gataggagaa attaatccta acagtgggtgg tgctggctac 180
 aaccagcagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag gacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgttggtgta attacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgagggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540

cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagatg 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcaggggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacccaa 1020
 ggagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctcttggtaa a 1341

<210> 110
 <211> 447
 <212> белок
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Ab-7 тяжелая цепь

<400> 110

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

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

Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110

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

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
 130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
 180 185 190

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

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
 210 215 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
 225 230 235 240

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

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320

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

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

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 111
<211> 11
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-8 LCDR1

<400> 111

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 112
<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-8 LCDR2

<400> 112

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

<210> 113
<211> 9
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-8 LCDR3

<400> 113

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 114
<211> 5
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-8 HCDR1

<400> 114

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 115
<211> 17
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-8 HCDR2

<400> 115

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 116
<211> 14
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-8 HCDR3

<400> 116

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 117
<211> 645
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-8 легкая цепь

<400> 117
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca 120

gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggggtc tggaacagat tattctctca ccatttaciaa cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
gggaccaaac tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 118
<211> 214
<212> белок
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-8 легкая цепь

<400> 118

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile

130

135

140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 119
<211> 1344
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Ab-8 тяжелая цепь

<400> 119
gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggggcttc agtgaagatg 60
tcttgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
caaggaaaga ccctagactg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
tacgatgata tctacgacga ctgggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccattc gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caaaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgtttgtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagatg 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc 900

cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcaggggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaaa 1020
 ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctcttggtaa atga 1344

<210> 120
 <211> 447
 <212> белок
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Ab-8 тяжелая цепь

<400> 120

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Asp Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110

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

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
 130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
 180 185 190

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

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
 210 215 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
 225 230 235 240

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

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320

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

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

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 121
<211> 11
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-9 LCDR1

<400> 121

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 122
<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-9 LCDR2

<400> 122

Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser
1 5

<210> 123
<211> 9
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-9 LCDR3

<400> 123

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 124
<211> 5
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-9 HCDR1

<400> 124

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 125
<211> 17
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-9 HCDR2

<400> 125

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 126
<211> 14
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-9 HCDR3

<400> 126

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 127
<211> 642
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 127
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 128
<211> 214
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 128

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 129
<211> 1350
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 129
gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcaactgggt gaagcagacc 120
caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaaattgggc 300
tacgatgata tctacgacga ctggatattc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctctcag ccaaaacaac agccccatcg gtctatccac tggccccctgt gtgtggagat 420
acaactggct cctcgggtgac tctaggatgc ctgggtcaagg gttatttccc tgagccagtg 480
accttgacct ggaactctgg atccctgtcc agtgatgtgc acaccttccc agctctcctg 540
cagtctggcc tctacaccct cagcagctca gtgactgtaa ccacctggcc cagccagacc 600
atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agcaccaaag tggacaagaa aattgagccc 660
agaggggtccc caacacataa accctgtcct ccatgcccag ctcttaacct cttgggtgga 720
ccatccgtct tcattctccc tccaaagatc aaggatgtac tcatgatctc cctgagcccc 780
atggtcacgt gtgtgggtgg ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca tgtcagctgg 840
ttcgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac 900
agtactatcc ggggtggtcag tgcctcccc atccagcacc aggactggat gagtggcaag 960
gagttcaaat gcaaggtcaa caacaaagcc ctcccagcgc ccatcgagag aaccatctca 1020
aaacccaaag ggccagtaag agctccacag gtatatgtct tgcctccacc agaagaagag 1080
atgactaaga aacaggctac tctgacctgc atgatcacag acttcatgcc tgaagacatt 1140
tacgtggagt ggaccaacaa cgggcaacaa gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc 1200
ctggactctg atggttctta cttcatgtac agcaagctga gagtggaaaa gaagaactgg 1260
gtggaaagaa atagctactc ctgttcagtg gtccacgagg gtctgcacaa tcaccacacg 1320
actaagagct tctcccggac tccgggtaaa 1350

<210> 130
<211> 450
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 130

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala
 115 120 125

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser
 130 135 140

Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
 180 185 190

Val Thr Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 200 205

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Ser Pro
 210 215 220

Thr His Lys Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile
 245 250 255

Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
 260 265 270

Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
275 280 285

Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg
290 295 300

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

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

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

Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu
355 360 365

Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp
370 375 380

Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu
405 410 415

Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His
420 425 430

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 131
<211> 11
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-10 LCDR1

<400> 131

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 132

<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-10 LCDR2

<400> 132

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

<210> 133
<211> 9
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-10 LCDR3

<400> 133

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 134
<211> 5
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-10 HCDR1

<400> 134

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 135
<211> 17
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-10 HCDR2

<400> 135

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 136
<211> 14
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-10 HCDR3

<400> 136

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 137

<211> 645

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 137

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatagc ttccgtacac tttcggaggg 300
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacta 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 138

<211> 214

<212> белок

<213> Mus musculus

<400> 138

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Leu Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 139

<211> 1344

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 139

gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcttgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga ccctagaatg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300

tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg ggcgagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420

caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480

acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540

cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600

gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660

gtgccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcaggggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
 ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctctggtaa atga 1344

<210> 140
 <211> 447
 <212> белок
 <213> Mus musculus

<400> 140

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110

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

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180 185 190

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

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
210 215 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225 230 235 240

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

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

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

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

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 141
<211> 10
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-11 и Ab-16 LCDR1

<400> 141

Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His
1 5 10

<210> 142
<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-11 и Ab-16 LCDR2

<400> 142

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 143
<211> 9
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-11 и Ab-16 LCDR3

<400> 143

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 144
<211> 5
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-11 и Ab-16 HCDR1

<400> 144

Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 145
<211> 17
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-11 и Ab-16 HCDR2

<400> 145

Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe Pro
1 5 10 15

Gly

<210> 146
<211> 12
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-11 и Ab-16 HCDR3

<400> 146

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 147
<211> 642
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 147
caaattgttc tctcccagtc tccagcattc ctgtctgtat ctccagggga taaggtcaca 60
atgacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtttcagca gaagccagga 120
tcctccccca gatcctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctggctgc 180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcagcagagt ggaggctgag 240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtgacc cactcacggt cggtgctggg 300
accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacia cttctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540

accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600

acttcacca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

<210> 148

<211> 213

<212> белок

<213> Mus musculus

<400> 148

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

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

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Ser Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

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

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 149
<211> 1338
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 149
gaagttcagc tgcaacagtc tggggcagac cttgtgcagc caggggcctc agtcaagggtg 60
tcctgcacag cttctggcctt cgacattaag gactactata tacactggat gaaacagagg 120
cctgaccagg gcctggagtg gattggaagg gttgatcctg acaatgggtga gactgaatctt 180
gccccgaagt tcccgggcaa ggccactttt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240
ctacaactca gaggcctgac atctgaggac actgccatct attactgtgg gagagaagac 300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360
gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat cactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420
aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggtctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtccccctca gcacctggcc cagcgagacc 600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc 720
ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctccctaaggc cacgtgtggt 780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
gtcagctctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
cactctcctg gtaaatga 1338

<210> 150
<211> 445
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 150

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Gln Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
 50 55 60
 Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
 115 120 125
 Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
 130 135 140
 Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 200 205
 Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
 210 215 220
 Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
 245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
290 295 300

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305 310 315 320

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

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
340 345 350

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
355 360 365

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385 390 395 400

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
405 410 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
420 425 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 151

<211> 318

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 151
gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120

aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctgggggt cccatcaagg 180

ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgaa 240

gattttgcaa cttattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacggt cggcggaggg 300

accaaggtgg agatcaaa

318

<210> 152
<211> 106
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 152

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

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

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

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

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 153
<211> 363
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 153

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatgggtga gactgaattt 180
gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgctctc 360
agt 363

<210> 154
<211> 121
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 154

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 155

<211> 639

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированных антител

<400> 155

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120
aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctgggggt cccatcaagg 180
ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgaa 240
gattttgcaa cttattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacggt cggcggaggg 300
accaaggtgg agatcaaacg tacgggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcy aagtcacca tcagggcctg 600

<210> 156

<211> 213

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> последовательность гуманизированных антител

<400> 156

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

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

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

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

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80

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

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 157
<211> 1341
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> последовательность гуманизированных антител

<400> 157
gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatcgggaagg gttgatcctg acaatgggtga gactgaatth 180
gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctgggt caccgtctct 360
agtgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg 480
tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg accgtgccct ccagcaactt cggcaccacg 600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
cgcaaatgth gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgctgtggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
cgtgtggthc gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggthc ccaacaaaag cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaacaaa 1020
gggacgccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggthc gcctgacctg cctggthcaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1200
gacggthcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcaggth gcagcagggg 1260
aacgtthct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 158
<211> 447
<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> последовательность гуманизированных антител

<400> 158

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

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

<210> 159
 <211> 11
 <212> белок
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> Ab-12 LCDR1

<400> 159

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 160
<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-12 Lcdr2

<400> 160

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 161
<211> 9
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-12 Lcdr3

<400> 161

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 162
<211> 5
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-12 Hcdr1

<400> 162

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 163
<211> 17
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-12 Hcdr2

<400> 163

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 164
<211> 14
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-12 HCDR3

<400> 164

Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 165
<211> 645
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 165
gatctccaga tgacacagac tacttcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 240
gatgatgctg ccaattactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 645

<210> 166
<211> 214
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 166

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 167

<211> 1344

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 167

gagggtccagt tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac 120

caaggaaaga gcctagagtg gataggagag attaatccta acagtgggtgg ttctggttac 180

aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300

tactatggta actacgagga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360

gtctcctctg ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420

caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctattttccc tgagccagtg 480

acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtgggtg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgtttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagatg 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcaggggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaaa 1020
 ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctctggttaa atga 1344

<210> 168
 <211> 447
 <212> белок
 <213> Mus musculus

<400> 168

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

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

Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val

100

105

110

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

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
 130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
 180 185 190

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

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
 210 215 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
 225 230 235 240

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

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320

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

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

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met

355

360

365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 169
<211> 12
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-13 Ab-и Ab-14 LCDR1

<400> 169

Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 170
<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-13 и Ab-14 LCDR2

<400> 170

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 171
<211> 9
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-13 Ab-и Ab-14 LCDR3

<400> 171

Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr
1 5

<210> 172
<211> 5
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-13 и Ab-14 HCDR1

<400> 172

Asp Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 173
<211> 17
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-13 и Ab-14 HCDR2

<400> 173

Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 174
<211> 11
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-13 и Ab-14 HCDR3

<400> 174

Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
1 5 10

<210> 175
<211> 645
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 175
cagattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
atgacctgca gggccagctc aagtgtaact tccagttact tgaactggta ccagcagaag 120
ccaggatctt cccccaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc aggagtccca 180
gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag 240
gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtatgatt ttttcccatc gacgttcggg 300
ggaggcacca agctggaaat caagcgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 360

ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
 taccceaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 480
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 540
 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgagggc cactcacaag 600
 acatcaactt cacccatcgt caagagcttc aacaggaatg agtgt 645

<210> 176
 <211> 215
 <212> белок
 <213> Mus musculus

<400> 176

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

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

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

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

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

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro
 85 90 95

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

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

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp
 130 135 140

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
 145 150 155 160

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
 165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser

180

185

190

Tyr	Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro	Ile	Val	Lys
		195					200					205			

Ser	Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys
210						215

<210> 177

<211> 1335

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 177

```

gagggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctgggtgaagc ctgggggcttc agtgaagatg      60
tctgtgaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaactgggt gaagcagagc      120
catggagaga gccttgagtg gattggagat attaatcctt acaacgatga tactacctac      180
aaccacaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccaa cacagcctac      240
atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagagacg      300
gccgttatta ctacgaatgc tatggactac tgggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc      360
tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccaactggccc ctggatctgc tgcccaaact      420
aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg      480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct      540
gacctctaca ctctgagcag ctcaagtact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc      600
gtcacctgca acgttgcccc cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc      660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc      720
ttcccccaa agccaagga tgtgctcacc attactctga ctccctaaggt cacgtgtggt      780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccagc gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg      840
gagggtgcaca cagctcagac gcaacccccg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca      900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg      960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga     1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctccaagg agcagatggc caaggataaa     1080
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag     1140
tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc     1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact     1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc     1320
cactctctctg gtaaa                                           1335

```

<210> 178
<211> 445
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 178

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

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

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
130 135 140

Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
180 185 190

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

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
210 215 220

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

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

<210> 179

<211> 324

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 179

gacatccagc tgaccagag ccccagcttc ctttccgcat ccgttggtga ccgagtaaca 60

atcacatgcc gcgcctcatc ttcagttaca tcttcttate ttaattggta tcaacaaaaa 120

ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcac accaggttccc 180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatatac atcactccaa 240
ccagaagact tcgccactta ttactgccaa caatacgatt tttttccaag cacattcggga 300
ggaggtacaa aagtagaaat caag 324

<210> 180
<211> 108
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 180

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

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

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro
85 90 95

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

<210> 181
<211> 363
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 181

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggtt 60
agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180
aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240
atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
gccgttatta ctactaacgc tatggattac tgggggtcaag gaaccactgt taccgtctct 360
agt 363

<210> 182
<211> 121
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 182

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 183
<211> 363
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>

<223> последовательность гуманизированных антител

<400> 183

gagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60
agttgcaaag catctggata cacatctacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180
aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240
atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
gccgttatta ctactaacgc tatggattac tgggggtcaag gaaccactgt taccgtctct 360
agt 363

<210> 184
<211> 215
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> последовательность гуманизированных антител

<400> 184

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

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

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro
85 90 95

Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

<210> 185
 <211> 1341
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> последовательность гуманизированных антител

<400> 185

gagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60
 agttgcaaag catctggata cacatctacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
 cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180
 aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcatc aaccgcctat 240
 atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
 gccgttatta ctactaacgc tatggattac tgggggtcaag gaaccactgt tacctgtctc 360
 agtgcctcca ccaagggccc atcgggtctc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
 gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
 tcgtggaact caggcgtctc gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
 tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgcctc ccagcaactt cggcacccag 600
 acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
 cgcaaatggt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
 ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
 tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
 cgtgtgggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
 tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacccaa 1020
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
 aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
 ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 186
 <211> 447
 <212> белок
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> последовательность гуманизированных антител

<400> 186

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

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

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 187

<211> 12

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-17 и Ab-18 LCDR1

<400> 187

Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His

1 5 10

<210> 188
<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-17 и Ab-18 Lcdr2

<400> 188

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 189
<211> 8
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Lcdr3

<400> 189

Gln Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr
1 5

<210> 190
<211> 5
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-17 и Ab-18 Hcdr1

<400> 190

Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 191
<211> 17
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-17 и Ab-18 Hcdr2

<400> 191

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

Gly

<210> 192

<211> 13
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> синтетический пептид

<400> 192

Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr
1 5 10

<210> 193
<211> 390
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 193
atggattttc aggtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt catattgtcc 60
agtggagaaa ttgtgctcac ccagtctcca gcaactcatgg ctgcatctcc aggggagaag 120
gtcaccatca cctgcagtgt cagctcgagt ataagttcca gcaacttaca ctgggtcccag 180
cagaagtcag gaacctcccc caaactctgg atttatggca catccaacct tgcttctgga 240
gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300
atggaggctg aagatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggactactac gtatacgttc 360
ggatcgggga ccaagctgga gctgaaacgt 390

<210> 194
<211> 130
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 194

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

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

Met Ala Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Ser Gln Gln Lys Ser Gly
50 55 60

Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

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

Lys Arg
130

<210> 195
<211> 423
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 195
atgggatgga actggatcat cttcttctcg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
gtgcagttgc ggcagtctgg ggcagacctt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactatatac actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt gatcctgata atggtgaaag tacatatgtc 240
ccgaagttcc agggcaaggc cactataaca gcagacacat catccaacac agcctaccta 300
caactcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtggggag agaggggctc 360
gactatggtg actactatgc tgtggactac tgggggtcaag gaacctcggt cacagtctcg 420
agc 423

<210> 196
<211> 141
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 196

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

Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Arg Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35 40 45

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn

85

90

95

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Gly Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
 115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

<210> 197

<211> 390

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> последовательность гуманизированных антител

<400> 197

atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gccggggcgcg 60

cgctgcgata ttcagctgac ccagagcccc agctttctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120

gtgaccatta cctgcagcgt gagcagcagc attagcagca gcaacctgca ttggtatcag 180

cagaaaccgg gcaaagcgcc gaaactgctg atttatggca ccagcaacct ggcgagcggc 240

gtgccgagcc gctttagcgg cagcggcagc ggcaccgaat ttaccctgac cattagcagc 300

ctgcagccgg aagatthtgc gacctattat tgccagcagt ggaccaccac ctataccttt 360

ggccagggca ccaaactgga aattaaactg 390

<210> 198

<211> 130

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> последовательность гуманизированных антител

<400> 198

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

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
 20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50 55 60

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

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

Lys Arg
130

<210> 199
<211> 423
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> последовательность гуманизированных антител

<400> 199
atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120
tgcaaagcga gcggctttaa cattaagat tattatattc attgggtgcg ccaggcgccg 180
ggccagggcc tggaatggat gggccgcatt gatccggata acggcgaaag cacctatgtg 240
ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cgaaggcctg 360
gattatggcg attattatgc ggtggattat tggggccagg gcaccctggt gaccgtctcg 420
agc 423

<210> 200
<211> 141
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> последовательность гуманизированных антител

<400> 200

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

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

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35 40 45

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 201
<211> 11
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 и Ab-23 LCDR1

<400> 201

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 202
<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 и Ab-23 LCDR2

<400> 202

Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser
1 5

<210> 203
<211> 8
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 и Ab-23 LCDR3

<400> 203

Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
1 5

<210> 204
<211> 5
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 и Ab-23 HCDR1

<400> 204

Asp Tyr Ile Met His
1 5

<210> 205
<211> 17
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 и Ab-23 HCDR2

<400> 205

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 206
<211> 11
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 и Ab-23 HCDR3

<400> 206

Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 207
<211> 107
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 207

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
85 90 95

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

<210> 208

<211> 120

<212> белок

<213> Mus musculus

<400> 208

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

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

Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 209

<211> 381
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 209
atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcaac 120
atcagctgca gggcaagtca ggacattagc agttatttaa actgggtatca gcagaaacca 180
gatggaactg ttaaactcct gatctactcc acatcaagat taaactcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ctattagcaa cctggcacia 300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gatattaagc atccgacggt cgggtggaggc 360
accaagttgg agctgaaacg t 381

<210> 210
<211> 127
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 210
Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
1 5 10 15
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
20 25 30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
35 40 45
Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
50 55 60
Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
85 90 95
Asn Leu Ala Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile
100 105 110
Lys His Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
115 120 125

<210> 211
<211> 417
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 211
atggaatgga tctggatatt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cactctgag 60
gtccagctgc agcagtctgg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctgggttcac attcactgac tacattatgc actgggtgaa gcagaagcct 180
gggcagggcc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatgatac tgaatacaat 240
gagaagttca aaggcaaggc cacactgact tcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
gatctcagca gtctgacctc tgagggctct gcggtctatt actgtgcaag atcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

<210> 212
<211> 139
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 212
Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15
Val His Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45
Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
65 70 75 80
Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95
Thr Ala Tyr Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 213
<211> 381
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>

<223> последовательность гуманизированных антител

<400> 213

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctggttgcctt gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 120
atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 240
cgcttcagtg gcagtggttc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 300
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacggt cgggtcaaggc 360
accaaggtgg agatcaaacg t 381

<210> 214

<211> 127

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> последовательность гуманизированных антител

<400> 214

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

<210> 215

<211> 417

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 215

```
atggaatgga tctggatatt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cactctgag      60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc    120
tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct    180
ggtaagggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaataacaac    240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg    300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat    360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc      417
```

<210> 216

<211> 139

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> последовательность гуманизированных антител

<400> 216

```
Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1           5           10           15

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

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35           40           45

Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50           55           60

Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
65           70           75           80

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
85           90           95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100          105          110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
115          120          125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130          135
```

<210> 217
<211> 318
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 217
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 180
cgcttcagtg gcagtggtc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacggt cggccaaggc 300
accaaggtgg agatcaaa 318

<210> 218
<211> 106
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 218
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 Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn 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 Asp Ile Lys His Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 219
<211> 360
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 219
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120

cctgggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300
tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaagggga ctctgggtcac cgtctctagt 360

<210> 220
<211> 120
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 220

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

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

Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 221
<211> 639
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 221

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 180
cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacggt cgggtcaaggc 300

accaaggtgg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360
 gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420
 agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480
 agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
 agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg 600
 agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 222
 <211> 213
 <212> белок
 <213> Mus musculus

<400> 222

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 Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 223

<211> 1338

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 223

gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
cctggccaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300
tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaagga ctctggtcac cgtctctagt 360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctgggcgcct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagcgg ccctgggctg cctggccaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 480
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
aaatggttg tgcagtgccc accgtgccc gaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720
ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780
gtgggtggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 900
gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960
aaggctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggg 1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggca gcaggggaac 1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
tcctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 224
<211> 446
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 224

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

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

Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

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

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

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

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

Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
210 215 220

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 225

<211> 11

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-21 и Ab-22 LCDR1

<400> 225

Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 226

<211> 7

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-21 и Ab-22 Lcdr2

<400> 226

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 227

<211> 9

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-21 и Ab-22 Lcdr3

<400> 227

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 228

<211> 5

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-21 и Ab-22 Hcdr1

<400> 228

Asp Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 229

<211> 17

<212> белок

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Ab-21 и Ab-22 Hcdr2

<400> 229

Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 230
<211> 10
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Ab-21 и Ab-22 HCDR3

<400> 230

Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr
1 5 10

<210> 231
<211> 381
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 231
atgaagtcac agaccaggt ctttgatac atgttgctgt ggttgctctgg tgttgaagga 60
gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacgt cagtaggaga cagggtcacc 120
atcacctgca aggccagtca ggatgtcttt actgctgtag cctggatatca acagaaacca 180
ggacaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccacc gccacactgg agtcctgat 240
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct 300
gaagacttgg cagattatct ctgtcaaca tatagcagct atcctctcac gttcgggtgct 360
gggaccaagt tggagctgaa a 381

<210> 232
<211> 128
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 232

Met Lys Ser Gln Thr Gln Val Phe Val Tyr Met Leu Leu Trp Leu Ser
1 5 10 15

Gly Val Glu Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser
20 25 30

Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp
35 40 45

Val Phe Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp
65 70 75 80

Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser
100 105 110

Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
115 120 125

<210> 233
<211> 411
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 233
atgggatgga actggatcat cttcttctcg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
gttcagctgc agcagtctgg ggctgagctt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120
tgcaaagctt ctggcttcaa tattaagac tactatatgc actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatat tatatatgac 240
ccgaagtcc agggcaaggc cagtataaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
cagctcagca gcctgacgtc tgaggacact gccgtctatt actgtgctta cgatgctggt 360
gaccccgct ggtttactta ctggggccaa gggactctgg tcaccgtctc g 411

<210> 234
<211> 138
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 234

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

Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
20 25 30

Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35 40 45

Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 235
<211> 324
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 235
gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcca tcgcgtgacc 60
attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcgggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcaccc gccataccgg cgtgcccagat 180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttgccggc 300
ggcaccaaag tggaaattaa acgt 324

<210> 236
<211> 108
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 236

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr 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 Ser Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 237
<211> 357
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 237
gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cgagcggcctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
ccggggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180
gatccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300
ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt ctcgagc 357

<210> 238
<211> 119
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 238
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 239
<211> 15
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> синтетический пептид

<400> 239

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Thr Ser Tyr Met Asn
1 5 10 15

<210> 240
<211> 7
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> синтетический пептид

<400> 240

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 241
<211> 9
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> синтетический пептид

<400> 241

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr
1 5

<210> 242
<211> 5
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> синтетический пептид

<400> 242

Thr Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 243
<211> 17
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> синтетический пептид

<400> 243

Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 244
<211> 9
<212> белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> синтетический пептид

<400> 244

Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr
1 5

<210> 245
<211> 657
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 245
gacattgtgt tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atcgctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagttatat gaattggtac 120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 180
gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 300
acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
aacaacttct accccaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540
agcacctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 657

<210> 246
<211> 218
<212> белок
<213> Mus musculus

<400> 246

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

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

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

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

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

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

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

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

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

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
180 185 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
195 200 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 247

<211> 442

<212> белок

<213> Mus musculus

<400> 247

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

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

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

35

40

45

Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe
 50 55 60

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

Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro
 115 120 125

Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly
 130 135 140

Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn
 145 150 155 160

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

Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr
 180 185 190

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

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
 210 215 220

Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
 245 250 255

Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
 260 265 270

Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
 275 280 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met

290

295

300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
305 310 315 320

Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
325 330 335

Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
340 345 350

Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
355 360 365

Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
370 375 380

Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
385 390 395 400

Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
405 410 415

Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
420 425 430

Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 248

<211> 1329

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 248

caggccaac tacagcagcc tgggactgag ctggtgaggc ctggaacttc agtgaagttg 60

tcctgtaagg cttctggcta catcttcacc acctactgga tgaactgggt gaaacagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggcatg attcatcctt cgcgaagtga aattaggttg 180

gatcagaaat tcaaggacaa ggccacattg actcttgaca aatcctccag cacagcctat 240

atgcacctca ggggcccagc atctgtggat tctgcggtct attactgtgc aagatcaggg 300

gaatgggggt ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctgagccaaa 360

acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccacaa taactccatg 420

gtgaccctgg gatgcctggc caagggctat ttccctgagc cagtgacagt gacctggaac 480

tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac 540

actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 600

aacgttgccc	acccggccag	cagcaccaag	gtggacaaga	aaattgtgcc	cagggattgt	660
ggttgtaagc	cttgcatatg	tacagtccca	gaagtatcat	ctgtcttcat	cttcccccca	720
aagcccaagg	atgtgctcac	cattactctg	actcctaagg	tcacgtgtgt	tgtggtagac	780
atcagcaagg	atgatcccga	ggtccagttc	agctggtttg	tagatgatgt	ggaggtgcac	840
acagctcaga	cgcaaccccg	ggaggagcag	ttcaacagca	ctttccgctc	agtcagtgaa	900
cttcccatca	tgcaccagga	ctggctcaat	ggcaaggagt	tcaaatgcag	ggtcaacagt	960
gcagctttcc	ctgccccat	cgagaaaacc	atctccaaaa	ccaaaggcag	accgaaggct	1020
ccacaggtgt	acaccattcc	acctccaag	gagcagatgg	ccaaggataa	agtcagtctg	1080
acctgcatga	taacagactt	cttcctgaa	gacattactg	tggagtggca	gtggaatggg	1140
cagccagcgg	agaactacaa	gaacactcag	cccatcatgg	acacagatgg	ctcttacttc	1200
atctacagca	agctcaatgt	gcagaagagc	aactgggagg	caggaaatac	tttcacctgc	1260
tctgtgttac	atgagggcct	gcacaaccac	catactgaga	agagcctctc	ccactctcct	1320
ggtaaatga						1329

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стерильная жидкая композиция с абсолютной вязкостью примерно 10 сП или менее, включающая:

(а) иммуноглобулин к склеростину в концентрации от 70 мг/мл до 200 мг/мл, где иммуноглобулин к склеростину содержит определяющие комплементарность участки (CDRs), показанные в SEQ ID NO: 73-78;

(б) кальция ацетат в концентрации, варьирующей от 1 мМ до 20 мМ;

(в) сахарозу в количестве от 4% в/о до 6% в/о; и

(г) сурфактант.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что композиция содержит общую концентрацию ацетата от 10 мМ до 90 мМ.

3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что композиция содержит общую концентрацию ацетата от 30 мМ до 90 мМ или от 30 мМ до 75 мМ.

4. Композиция по п. 2 или 3, отличающаяся тем, что концентрация соли кальция составляет по меньшей мере 5 мМ и не превышает 15 мМ, и концентрация ацетата составляет по меньшей мере 50 мМ.

5. Композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что общая осмоляльность составляет менее чем примерно 350 мОсм/л.

6. Композиция по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что иммуноглобулин присутствует в концентрации 90 мг/мл.

7. Композиция по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что абсолютная вязкость композиции составляет 8 сП или менее.

8. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что вязкость такой композиции составляет 6 сП или менее.

9. Композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что такая композиция имеет значение pH, варьирующее от 4,5 до 6.

10. Композиция по п. 9, отличающаяся тем, что такая композиция имеет значение pH, варьирующее от 5 до 5,5.

11. Композиция по любому из пп. 1-10, отличающаяся тем, что концентрация сурфактанта составляет от 0,004% в/о до 0,2% в/о.

12. Композиция по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что сурфактантом является полисорбат 20.

13. Стерильная жидкая композиция для доставки высокой концентрации иммуноглобулин к склеростину, имеющая абсолютную вязкость 10 сП или менее, включающая:

(а) иммуноглобулин к склеростину, имеющий тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88 в концентрации 90 мг/мл;

(б) кальция ацетат в концентрации, варьирующей от 1 мМ до 20 мМ;

(в) сахарозу в количестве от 4% в/о до 6% в/о; и

(г) полисорбат 20 в концентрации от 0,004% в/о до 0,2% в/о.

14. Применение терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп. 1-13 для получения лекарственного препарата для лечения остеопороза у пациента, нуждающегося в этом.

По доверенности

ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ
ПОИСКЕ(статья 15(3) ЕАПК и правило 42
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201692242

Дата подачи: 11 мая 2011 (11.05.2011) Дата испрашиваемого приоритета: 14 мая 2010 (14.05.2010)

Название изобретения: Композиции с высокой концентрацией антител

Заявитель: ЭМДЖЕН ИНК.

 Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа) Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 9/08 (2006.01)
 A61K 39/395 (2006.01)
 A61K 47/12 (2006.01)
 A61K 47/26 (2006.01)
 A61P 19/08 (2006.01)
 A07K 16/22 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)

A61K 9/08, 39/395, 47/12, 47/26, A61P 19/08, C07K 16/22

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	WO 2006/119107 A2 (UCB S.A. et al.) 09.11.2006, реферат, п.п. 1, 51-59 формулы, SEQ ID NO: 133, 137, с. 49-50	1-14
Y	US 2002/0045571 A1 (GENENTECH, INC.) 18.04.2002, формула, пар. [0011], [0012], [0138], примеры	1-14

 последующие документы указаны в продолжении графы В данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

"А" документ, определяющий общий уровень техники

"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

"О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета

"D" документ, приведенный в евразийской заявке

"I" более поздний документ, опубликованный после даты

приоритета и приведенный для понимания изобретения

"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

"&" документ, являющийся патентом-аналогом

"L" документ, приведенный в других целях

Дата действительного завершения патентного поиска: 04 августа 2017 (04.08.2017)


Наименование и адрес Международного поискового органа:

Федеральный институт

промышленной собственности

РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб.,
д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

 О. Н. Шанова

Телефон № (499) 240-25-91