

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045562**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.05

(21) Номер заявки
201992348

(22) Дата подачи заявки
2018.05.30

(51) Int. Cl. **C07K 16/18** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) **АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИЕ С JAGGED1**

(31) **62/512,805**

(32) **2017.05.31**

(33) **US**

(43) **2020.03.24**

(86) **PCT/US2018/035209**

(87) **WO 2018/222770 2018.12.06**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Беннетт Брайан Д., Кинг Чедвик Т.,
Филлипс Джонатан (US)**

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

(56) EP-A1-3105253
WO-A1-2014028446
WO-A1-2014111704
WO-A2-2009124931
WO-A2-2011063237
KR-A-20150123049

(57) Представлены антигенсвязывающие белки, специфичные в отношении полипептида Jagged1, и способы применения таких антигенсвязывающих белков для лечения состояний, связанных с заболеванием легкого, которые ассоциированы с необходимостью снижать число бокаловидных клеток или снижать содержание муцина.

B1

045562

045562

B1

Область техники изобретения

Настоящее изобретение относится к лечению или уменьшению интенсивности заболевания легкого с применением антигенсвязывающего белка, специфичного в отношении Jagged1.

Предпосылки изобретения

Сигнальный путь Notch регулирует разнообразные функции клеток (Kopan et al, Cell 137, 216-233 (2009)). Было идентифицировано четыре рецептора Notch у млекопитающих, т.е. Notch 1-4, которые имеют общие основные структурные элементы, которые включают внеклеточный домен, трансмембранный домен и внутриклеточный домен. Аналогично канонические лиганды Notch разделяют некоторые признаки структурного сходства, но также был идентифицирован ряд неканонических лигандов Notch (Kopan et al., Cell 137, 216-233 (2009)). Пять канонических лигандов у млекопитающих представляют собой Delta-like 1, Delta-like 3, Delta-like 4, Jagged1 и Jagged2. Связывание лиганда Notch с внеклеточным доменом рецептора Notch активирует сигнальный каскад, который начинается с протеолитического расщепления по внеклеточному сайту S2 посредством альфа-секретазы семейства ADAM (дезинтегрин и металлопротеаза). Расщепление по S2 сопровождается протеолитическим расщеплением посредством гамма-секретазы по внутриклеточному сайту S3, что приводит к высвобождению внутриклеточного домена и последующим событиям, которые в конечном итоге активируют Notch-зависимые транскрипционные факторы, такие как Hes1 и Hey.

Аберрантная экспрессия Notch и передача сигнала были связаны с рядом заболеваний, включая рак (Koch et al., Cell. Mol. Life Sci. 64, 2746-2762 (2007)). Очевидно, что по-прежнему существует необходимость в средствах, которые имеют клинические свойства, которые являются оптимальными для разработки в качестве терапевтических средств. Настоящее изобретение, описанное в данном документе, соответствует данной необходимости и предусматривает другие преимущества.

Краткое описание изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта с состоянием, связанным с заболеванием легкого, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с белком, имеющим аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью Jagged1. В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок вводят внутривенно, посредством распыления или посредством подкожной инъекции.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к антигенсвязывающему белку, который специфически связывается с белком, имеющим аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью Jagged1.

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок представляет собой моноклональное антитело, поликлональное антитело, рекомбинантное антитело, антитело человека, гуманизованное антитело, химерное антитело, мультиспецифическое антитело или фрагмент такого антитела. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок представляет собой Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент или F(ab')₂-фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок представляет собой антитело человека. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок относится к типу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок соединен с группой мечения.

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок представляет собой антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112, 118, 124 и 130; CDRL2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5, 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125 и 131; CDRL3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126 и 132; CDRH1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184, 190, 196, 202, 208, 214, 220, 226, 232, 238, 244, 250, 256 и 262; CDRH2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179, 185, 191, 197, 203, 209, 215, 221, 227, 233, 239, 245, 251, 257 и 263; и CDRH3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180, 186, 192, 198, 204, 210, 216, 222, 228, 234, 240, 246, 252, 258 и 264.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где каждая из CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3 соответственно, содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137 и SEQ ID NO: 138; SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143 и SEQ ID NO: 144; SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 150; SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24,

SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 155 и SEQ ID NO: 156; SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161 и SEQ ID NO: 162; SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167 и SEQ ID NO: 168; SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173 и SEQ ID NO: 174; SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179 и SEQ ID NO: 180; SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185 и SEQ ID NO: 186; SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191 и SEQ ID NO: 192; SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197 и SEQ ID NO: 198; SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203 и SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209 и SEQ ID NO: 210; SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 216; SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221 и SEQ ID NO: 222; SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227 и SEQ ID NO: 228; SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233 и SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 239 и SEQ ID NO: 240; SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 244, SEQ ID NO: 245 и SEQ ID NO: 246; SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 251 и SEQ ID NO: 252; SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257 и SEQ ID NO: 258; и SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 263 и SEQ ID NO: 264.

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок представляет собой антитело или его фрагмент, и где антитело или его фрагмент содержат переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 267, 271, 275, 279, 283, 287, 291, 295, 299, 303, 307, 311, 315, 319, 323, 327, 331, 335, 339, 343, 347, и 351, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 268, 272, 276, 280, 284, 288, 292, 296, 300, 304, 308, 312, 316, 320, 324, 328, 332, 336, 340, 344, 348 и 352.

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок представляет собой антитело или его фрагмент, и где антитело или его фрагмент содержат комбинацию переменной области легкой цепи и переменной области тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 267, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 268; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 271, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 272; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 275, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 276; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 279, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 280; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 283, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 284; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 287, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 288; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 291, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 292; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 295, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 296; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 299, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 300; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 303, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 304; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 307, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 308; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 311, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 312; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 315, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 316; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 319, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 320; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 323, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 324; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 327, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 328; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 331, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 332; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 335, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 336; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 339, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 340; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 343, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 344; переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 347, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 348; и переменной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 351, и переменной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 352.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело или его фрагмент в соответствии с настоящим изобретением. В одном варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты является функционально связанной с регуляторной последовательностью.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к вектору, содержащему молекулу нуклеиновой кислоты в соответствии с настоящим изобретением.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к клетке-хозяину, содержащей молекулу нуклеиновой кислоты в соответствии с настоящим изобретением.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к антителу или его фрагменту, продуцируемым клеткой-хозяином согласно настоящему изобретению.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения антитела или его фрагмента в соответствии с настоящим изобретением, включающему стадию получения антитела или его фрагмента из клетки-хозяина, которая секретирует антитело.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно антитело или его фрагмент в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к выделенному антигенсвязывающему белку, который конкурирует за связывание с Jagged1 человека с антителом или его фрагментом в соответствии с настоящим изобретением.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1A-F. На фиг. 1A-D показано окрашивание Шифф-йодной кислотой/альциановым синим нестимулированных культур ALI, необработанных или обработанных с помощью IgG1 (10 мкг/мл) или антитела к Jag-1 15D11.1 (10 мкг/мл или 1 мкг/мл). На фиг. 1E, F показано количественное определение числа бокаловидных клеток и процентного содержания муцина в различных группах обработки. Несколько бокаловидных клеток присутствуют в исходном состоянии без стимуляции, а обработка антителом к Jag-1 (10 мкг/мл) снижает число бокаловидных клеток ниже исходного уровня.

Фиг. 2A-G. На фиг. 2A-E показано окрашивание Шифф-йодной кислотой/альциановым синим нестимулированных или стимулированных IL-13 культур ALI, необработанных или обработанных с помощью IgG1 (10 мкг/мл) или антитела к Jag-1 15D11.1 (10 мкг/мл или 1 мкг/мл). На фиг. 2F и 2G-количественное определение числа бокаловидных клеток и процентного содержания муцина в различных группах обработки. Большое количество бокаловидных клеток присутствует в случае стимуляции IL-13, и при этом обработка антителом к Jag-1 (10 мкг/мл или 1 мкг/мл) приводит к значимому снижению числа бокаловидных клеток и процентного содержания муцина.

Фиг. 3A-D. На фиг. 3A-D показаны результаты qPCR для маркеров бокаловидных клеток MUC5AC; MUC5B и FOXA3 из нестимулированных или стимулированных IL-13 3D-культур бронхосфер, необработанных или обработанных с помощью IgG1 (10 мкг/мл) или антитела к Jag-1 (10 мкг/мл или 1 мкг/мл). IL-13 индуцировал дифференциацию бокаловидных клеток, и при этом обработка антителом к Jag-1 (10 мкг/мл и 1 мкг/мл), но не обработка IgG1 (10 мкг/мл) блокировала дифференциацию бокаловидных клеток.

Фиг. 4A-G. На фиг. 4A показано схематическое краткое описание плана исследования стимуляции OVA, на фиг. 4B-E показано окрашивание Шифф-йодной кислотой легочных воздушных путей контрольных мышей, обработанных антителом к Jag-1 (15D11.1) или антителом к TSLP, на фиг. 4F и 4G показано количественное определение бокаловидных клеток и процентного содержания муцина в эпителии дыхательных путей в различных группах обработки. В обработанных контролем и обработанных антителом к TSLP дыхательных путях обнаружено большое количество бокаловидных клеток, и при этом группа, обработанная антителом к Jag-1, проявляет снижение числа бокаловидных клеток и процентного содержания муцина.

Фиг. 5A-C. На фиг. 5A показано изменение веса тела для всех групп. Мыши, сенсibilизированные без применения и с применением OVA, показаны по отдельности на графике на фиг. 5B и на фиг. 5C.

На фиг. 6 показана оценка аффинности связывания mAb 15D11.1 человека к hJagged1 с hJagged1.

На фиг. 7A-C показана аффинность в отношении клеточной поверхности, определенная с помощью измерения равновесного показателя с применением KinExA.

На фиг. 8A, B показаны результаты анализа ELISA в отношении межвидовой реакционной способности и селективности 15D11.1 по отношению к членам семейства лигандов Notch.

На фиг. 9 показано связывание 15D11.1 с клетками 293T, трансфицированными Jagged-1 человека.

На фиг. 10 показана межвидовая реакционная способность 15D11.1 по отношению к клеткам 293T, трансфицированным Jagged-1 мыши.

На фиг. 11 показано связывание 15D11.1 с клетками 293T, трансфицированными Jagged-1 крысы.

На фиг. 12 показано титрование дозы mAb 15D11.1 к Jagged-1 в ходе анализа с совместным культивированием в отношении активации Notch2 человека, индуцированного Jagged-1 человека.

На фиг. 13 показана межвидовая реакционная способность 15D11.1 по отношению к Jagged-1 мыши.

На фиг. 14A-L показано титрование дозы mAb 15D11.1 к Jagged-1 в нестимулированных культурах бронхосфер.

На фиг. 15A-L показано титрование дозы mAb 15D11.1 к Jagged-1 в культурах бронхосфер, стимулированных IL-13 (1 нг/мл).

На фиг. 16A-C показана профилактическая дозировка антитела к Jag1, которая ингибирует экспрессию гена Nr4g1 сигнального пути Notch и маркерного гена Muc5ac бокаловидной клетки в модели метаплазии бокаловидных клеток мыши, индуцированной посредством интратрахеальной доставки IL-13.

На фиг. 17A-D показана профилактическая дозировка антитела к Jag1, которая приводит к реснитчатому фенотипу эпителиальной клетки дыхательных путей и ингибирует метаплазию бокаловидных клеток в модели астмы, индуцированной овальбумином.

На фиг. 18A-18E показана терапевтическая дозировка нейтрализующего Ab к Jag1 в модели астмы, индуцированной овальбумином, ингибирующая экспрессию гена секреторной клетки.

На фиг. 19A-C показано, что обработка антителом к Jag1 уменьшает слизистую обструкцию дыхательных путей в модели слизисто-обструктивного заболевания легкого у трансгенной мыши b-ENaC.

На фиг. 20A-F показана дозировка антитела к Jag1, ингибирующая уменьшение содержания муцина в дыхательном эпителии обезьян.

На фиг. 21A, B показана фармакокинетика антитела 15D11.1.

Подробное описание изобретения

Применяемые в данном документе способы получения рекомбинантного полипептида и нуклеиновой кислоты, включая те, что в Примерах, в целом, как правило, представляют собой те, что указаны в Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) или *Current Protocols in Molecular Biology* (Ausubel et al., eds., Green Publishers Inc. and Wiley and Sons 1994), каждый источник из которых включен в данный документ посредством ссылки для любых целей.

Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены только для организационных целей и не должны быть истолкованы как ограничивающие описываемый объект изобретения.

Если в данном документе не определено иное, научные и технические термины, используемые применительно к настоящей заявке, будут иметь значения, которые обычно подразумеваются специалистами в данной области техники. Кроме того, если иное не предусмотрено контекстом, термины в единственном числе будут включать их множественное число, а термины во множественном числе будут включать их единственное число.

Как правило, номенклатура, применяемая в связи с культивированием клеток и тканей, молекулярной биологией, иммунологией, микробиологией, генетикой и химией белков и нуклеиновых кислот и гибридизацией и их методиками, описанными в данном документе, хорошо известна и обычно применяется в данной области техники. Способы и методики согласно настоящей заявке, как правило, осуществляются в соответствии с традиционными способами, хорошо известными из уровня техники и описанными в различных общих и более конкретных ссылках, которые приведены и рассмотрены по всему настоящему описанию, если не указано иное. См., например, Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001), Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates (1992), а также Harlow and Lane *Antibodies: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990), которые включены в данный документ посредством ссылки. Ферментативные реакции и методики очистки выполняют в соответствии с инструкциями производителя, обычно осуществляемыми в данной области техники или как описано в данном документе. Терминология, используемая применительно к аналитической химии, химии органического синтеза, а также медицинской и фармацевтической химии, а также относящиеся к ним лабораторные методики и методики, описанные в данном документе, хорошо известны и обычно применяются в данной области техники. Для химического синтеза, химических анализов, получения, составления и доставки фармацевтических средств, а также лечения пациентов могут применяться стандартные методики.

Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается определенной методологией, протоколами и реагентами и т.д., описанными в данном документе и, таким образом, может изменяться. Терминология, используемая в данном документе, служит только для описания определенных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения, который определен исключительно формулой изобретения.

За исключением рабочих примеров или если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов или условий реакции, применяемые в данном документе, следует понимать как модифицированные во всех случаях термином "приблизительно". Термин "приблизительно", применяемый по отношению к доле в процентах, может означать $\pm 1\%$.

В соответствии с общепринятыми правилами, как применяется в данном документе, форма единственного числа существительного означает "один или несколько", если конкретно не указано иное.

Используемые в данном документе термины "аминокислота" и "остаток" являются взаимозаменяемыми и, когда применяются в контексте пептида или полипептида, обозначают как встречающиеся в природе, так и синтетические аминокислоты, а также аналоги аминокислот, миметики аминокислот и не встречающиеся в природе аминокислоты, которые химически подобны встречающимся в природе аминокислотам.

"Встречающаяся в природе аминокислота" представляет собой аминокислоту, которая кодируется генетическим кодом, а также те аминокислоты, которые кодируются генетическим кодом, которые подвергаются модификации после синтеза, например гидроксипролин, γ -карбоксихлутамат и O-фосфосерин. Аминокислотный аналог представляет собой соединение, которое имеет такую же основную химиче-

скую структуру как и встречающаяся в природе аминокислота, например, α -карбон, который присоединен к водороду, карбоксильную группу, amino-группу и R-группу, например, гомосерин, норлейцин, метионина сульфоксид, метионин метил сульфоний. Такие аналоги могут иметь модифицированные R-группы (например, норлейцин) или модифицированные пептидные каркасы, но будут сохранять такую же основную химическую структуру как и встречающаяся в природе аминокислота.

"Аминокислотный миметик" представляет собой химическое соединение, которое имеет структуру, которая отличается от общей химической структуры аминокислоты, но которая функционирует аналогично встречающейся в природе аминокислоте. Примеры включают метакрилоильное или акрилоильное производное амида, β -, γ -, δ -аминокислоты (такие как пиперидин-4-карбоновая кислота) и т.п.

"Не встречающаяся в природе аминокислота" представляет собой соединение, которое имеет такую же базовую химическую структуру, как и встречающаяся в природе аминокислота, но не включается в растущую полипептидную цепь посредством комплекса трансляции. "Не встречающаяся в природе аминокислота" также включает без ограничения аминокислоты, которые возникают посредством модификации (например, посредством посттрансляционных модификаций) встречающейся в природе аминокислоты (включая без ограничения 20 стандартных аминокислот), но которые сами по себе в природе не включаются в растущую полипептидную цепь посредством комплекса трансляции. Не ограничивающий список примеров не встречающихся в природе аминокислот, которые могут быть включены в полипептидную последовательность или замещены на остаток дикого типа в полипептидной последовательности, включают в себя: β -аминокислоты, гомоаминокислоты, циклические аминокислоты и аминокислоты с дериватизированными боковыми цепями. Примеры включают (в L-форме или D-форме; сокращенно, как в скобках) цитруллин (Cit), гомоцитруллин (hCit), $N\alpha$ -метилцитруллин (NMeCit), $N\alpha$ -метилгомоцитруллин ($N\alpha$ -MeHoCit), орнитин (Orn), $N\alpha$ -метилорнитин ($N\alpha$ -MeOrn или NMeOrn), саркозин (Sar), гомолизин (hLys или hK), гомоаргинин (hArg или hR), гомоглутамин (hQ), $N\alpha$ -метиларгинин (NMeR), $N\alpha$ -метиллейцин ($N\alpha$ -MeL или NMeL), N-метилгомолизин (NMeHoK), $N\alpha$ -метилглутамин (NMeQ), норлейцин (Nle), норвалин (Nva), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (Tic), октагидроиндол-2-карбоновую кислоту (Oic), 3-(1-нафтил)аланин (1-Nal), 3-(2-нафтил)аланин (2-Nal), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (Tic), 2-инданилглицин (Igl), пара-йодфенилаланин (pI-Phe), пара-аминофенилаланин (4AmP или 4-Amino-Phe), 4-гуанидинофенилаланин (Guf), глициллизин (сокращенно "K(N ϵ -глицил)" или "K(глицил)" или "K(gly)"), нитрофенилаланин (nitrophe), аминофенилаланин (aminophe или amino-Phe), бензилфенилаланин (benzylphe), γ -карбоксиглутаминовую кислоту (γ -carboxyglu), гидроксипролин (hydroxupro), пара-карбоксилфенилаланин (Cpa), α -аминоадипиновую кислоту (Aad), $N\alpha$ -метилвалин (NMeVal), N- α -метиллейцин (NMeLeu), $N\alpha$ -метилнорлейцин (NMeNle), циклопентилглицин (Cpg), циклогексилглицин (Chg), ацетиларгинин (acetylarg), α , β -диаминопропионовую кислоту (Dpr), α , γ -диаминомасляную кислоту (Dab), диаминопропионовую кислоту (Dap), циклогексилаланин (Cha), 4-метилфенилаланин (MePhe), β , β -дифенилаланин (BiPhA), аминокислоту (Abu), 4-фенилфенилаланин (или бифенилаланин; 4Vip), α -аминоизомаляную кислоту (Aib), бета-аланин, бета-аминопропионовую кислоту, пиперидиновую кислоту, аминокaproновую кислоту, аминокептановую кислоту, аминокимелиновую кислоту, десмозин, диаминопимелиновую кислоту, N-этилглицин, N-этиласпарагин, гидроксизин, аллогидроксизин, изодесмозин, аллоизолейцин, N-метилглицин, N-метилизолейцин, N-метилвалин, 4-гидроксипролин (Hup), γ -карбоксиглутамат, ϵ -N, N,N-триметиллизин, ϵ -N-ацетиллизин, O-фосфосерин, N-ацетилсерин, N-формилметионин, 3-метилгистидин, 5-гидроксизин, ω -метиларгинин, 4-амино-о-фталевою кислоту (4APA) и другие подобные аминокислоты и дериватизированные формы любого из конкретно перечисленных.

Термин "выделенная молекула нуклеиновой кислоты" относится к одно- или двухнитевому полимеру дезоксирибонуклеотида или рибонуклеотида, основания в котором считаются от 5' к 3'-концу (например, предусмотренная в данном документе последовательность нуклеиновой кислоты Jagged1) или его аналогу, который был отделен от по меньшей мере 50 процентов полипептидов, пептидов, липидов, углеводов, полинуклеотидов или других материалов, с которыми нуклеиновая кислота обнаруживается в естественных условиях, при выделении всей нуклеиновой кислоты из клеток источника. Предпочтительно, выделенная молекула нуклеиновой кислоты по существу свободна от любых других загрязняющих молекул нуклеиновой кислоты или других молекул, которые обнаруживаются в естественной среде нуклеиновой кислоты, которые мешают ее применению в производстве полипептида или ее терапевтическому, диагностическому, профилактическому или исследовательскому применению.

Термин "выделенный полипептид" относится к полипептиду (например, полипептидная последовательность Jagged1, предусмотренная в данном документе, или антигенсвязывающий белок по настоящему изобретению), который был отделен от по меньшей мере 50 процентов полипептидов, пептидов, липидов, углеводов, полинуклеотидов или других материалов, с которыми полипептид обнаруживается в естественных условиях, при выделении из клетки источника. Предпочтительно, выделенный полипептид по существу свободный от любых других загрязняющих полипептидов или других загрязнителей, которые обнаруживаются в его естественной среде, которые мешают его терапевтическому, диагностическому, профилактическому или исследовательскому применению.

Термин "кодирование" относится к полинуклеотидной последовательности, кодирующей одну или несколько аминокислот. Термин не требует наличия старт или стоп кодона.

Термины "идентичный" и процент "идентичности" в контексте двух или более нуклеиновых кислот или полипептидных последовательностей относятся к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые являются одинаковыми. "Процент идентичности" означает процент идентичных остатков аминокислот или нуклеотидов в сравниваемых молекулах и рассчитывается на основании размера наименьшей из молекул, подлежащих сравнению. В этих расчетах гэпы в выравниваниях (если таковые имеются) могут быть учтены с помощью определенной математической модели или компьютерной программы (т.е. "алгоритма"). Способы, которые могут применяться для расчета идентичности выравниваемых нуклеиновых кислот или полипептидов, включают в себя способы, которые описаны в *Computational Molecular Biology*, (Lesk, A. M., ed.), (1988) New York: Oxford University Press; *Biocomputing Informatics and Genome Projects*, (Smith, D. W., ed.), 1993, New York: Academic Press; *Computer Analysis of Sequence Data, Part I*, (Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds.), 1994, New Jersey: Humana Press; von Heinje, G., (1987) *Sequence Analysis in Molecular Biology*, New York: Academic Press; *Sequence Analysis Primer*, (Gribskov, M. and Devereux, J., eds.), 1991, New York: M. Stockton Press; и Carillo et al., (1988) *SIAM J. Applied Math.* 48:1073.

При расчете процента идентичности сравниваемые последовательности выравнивают способом, который дает наибольшее совпадение между последовательностями. Компьютерной программой, применяемой для определения процента идентичности, является пакет программ GCG, который включает GAP (Devereux et al., 1984, *Nucl. Acid Res.* 12:387; Genetics Computer Group, Университет штата Висконсин, Мэдисон, Висконсин). Компьютерный алгоритм GAP применяют для выравнивания двух полипептидов или полинуклеотидов, для которых должен быть определен процент идентичности последовательностей. Последовательности выравнивают для получения оптимального совпадения их соответствующих аминокислот или нуклеотидов ("диапазон совпадения", который определяется этим алгоритмом). Штраф за открытие гэпа (который рассчитывается как 3х средняя диагональ, где "средняя диагональ" представляет собой среднее значение диагонали применяемой матрицы сравнения; "диагональ" представляет собой балл или число, присвоенное каждому полному аминокислотному совпадению в соответствии с определенной матрицей сравнения) и штраф за длину гэпа (который, как правило, составляет 1/10 долю от штрафа за открытие гэпа), а так же матрицу сравнения, такую как PAM 250 или BLOSUM 62, применяют вместе с алгоритмом. В некоторых вариантах осуществления данный алгоритм также использует стандартную матрицу сравнения (см. Dayhoff et al., (1978) *Atlas of Protein Sequence and Structure* 5:345-352 для матрицы сравнения PAM 250; Henikoff et al., (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:10915-10919 для матрицы сравнения BLOSUM 62).

Рекомендуемые параметры для определения процента идентичности полипептидов или нуклеотидных последовательностей с применением программы GAP являются следующими.

Алгоритм: Needleman et al., 1970, *J. Mol. Biol.* 48:443-453.

Матрица сравнения: BLOSUM 62 от Henikoff et al., 1992, см. выше.

Штраф за гэп: 12 (но без штрафа за концевые гэпы).

Штраф за длину гэпа: 4.

Пороговое значение степени сходства: 0.

В результате применения некоторых схем выравнивания для выравнивания двух аминокислотных последовательностей можно получить совпадение только на коротком участке данных двух последовательностей, и данный небольшой выровненный участок может обладать очень высокой идентичностью последовательности даже при отсутствии значительной взаимосвязи между данными двумя полноразмерными последовательностями. Соответственно, выбранный способ выравнивания (программа GAP) может быть при желании адаптирован для обеспечения выравнивания, которое охватывает по меньшей мере 50 смежных аминокислот полипептида-мишени.

Термины "полипептид Jagged1" и "белок Jagged1" применяют взаимозаменяемо, и они обозначают встречающийся в природе полипептид дикого типа, экспрессирующийся у млекопитающего, такого как человек или мышь, и включают встречающиеся в природе аллели (например, встречающиеся в природе аллельные формы белка Jagged1 человека). Для целей настоящего изобретения термин "полипептид Jagged1" может использоваться взаимозаменяемо для обозначения любого полноразмерного полипептида Jagged1, например SEQ ID NO: 353, которая состоит из 1218 аминокислотных остатков и которая кодируется нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 354.

Термин "полипептид Jagged1" также включает полипептид Jagged1, в котором встречающаяся в природе полипептидная последовательность Jagged1 (например, SEQ ID NO: 353) была модифицирована. Такие модификации включают без ограничения одну или несколько аминокислотных замен, включая замены на не встречающиеся в природе аминокислоты, не встречающиеся в природе аналоги аминокислот и миметики аминокислот.

В различных вариантах осуществления полипептид Jagged1 содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 85 процентов идентична встречающемуся в природе полипептиду Jagged1 (например, SEQ ID NO: 353). В других вариантах осуществления полипептид

Jagged1 содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 90 процентов или приблизительно 95, 96, 97, 98 или 99 процентов идентична встречающейся в природе аминокислотной последовательности полипептида Jagged1 (например, SEQ ID NO: 353). Такие полипептиды Jagged1 предпочтительно, но не обязательно, обладают по меньшей мере одной активностью полипептида Jagged1 дикого типа, такой как способность связывать рецептор Notch. Настоящее изобретение также охватывает молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие такие полипептидные последовательности Jagged1.

Термины "анализ активности Jagged1" (также называемый "функциональным анализом Jagged1") означает анализ, который может использоваться для измерения активности Jagged1 или рецептора Jagged1 (т.е. Notch 1-4) в клеточном окружении.

Термин "анализ связывания Jagged1" означает анализ, который может использоваться для измерения связывания Jagged1 с Notch 1-4. В одном варианте осуществления "анализ связывания Jagged1" может являться анализом с применением FМAT или FACS, который измеряет связывание флуоресцентно-меченного Jagged1 с экспрессирующими Notch 1-4 клетками, а активность связывающего белка Jagged1/Notch 1-4 может быть измерена по вытеснению флуоресцентно-меченного Jagged1, связывающегося с клетками, экспрессирующими Notch 1-4. В другом варианте осуществления "анализ связывания Jagged1" может являться анализом, который измеряет связывание радиоактивно-меченного Jagged1 с экспрессирующими Notch 1-4 клетками, а активность связывающего белка Jagged1/Notch 1-4 может быть измерена по вытеснению радиоактивно-меченного Jagged1, связывающегося с клетками, экспрессирующими Notch 1-4 (Biochimica et Biophysica Acta (2001) 1547:143-155).

Термин "антигенсвязывающий белок", как применяется в данном документе, означает любой белок, который специфически связывает определенный антиген-мишень, такой как полипептид Jagged1 (например, полипептид Jagged1 человека, такой как представленный под SEQ ID NO: 353). Также термин охватывает интактные антитела, которые содержат по меньшей мере две полноразмерные тяжелые цепи и две полноразмерные легкие цепи, а также их производные, варианты, фрагменты и мутации. Примеры фрагментов антител включают в себя фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv. Антигенсвязывающий белок также включает в себя доменные антитела, такие как нанотела и scFv как дополнительно описано ниже.

В целом, антигенсвязывающий белок, взаимодействующий с Jagged1, "специфически связывает" свой антиген-мишень Jagged1, в то время как антигенсвязывающий белок проявляет по сути фоновое связывание с молекулами, отличными от Jagged1. Антигенсвязывающий белок, который специфически связывает Jagged1, может однако вступать в перекрестную реакцию с полипептидами Jagged1 из различных видов. Как правило, антигенсвязывающий белок, взаимодействующий с Jagged1, специфически связывает Jagged1 человека, если константа диссоциации (KD) составляет $\leq 10^{-7}$ М, как измерено с помощью методики поверхностного плазмонного резонанса (например, BIAcore, GE-Healthcare, Упсала, Швеция) или анализа кинетического исключения (KinExA, Sapidyne, Бойсе, Айдахо). Антигенсвязывающий белок, взаимодействующий с Jagged1, специфически связывает Jagged1 человека с "высокой аффинностью", если KD составляет $\leq 5 \times 10^{-9}$ М, и с "очень высокой аффинностью", если KD составляет $\leq 5 \times 10^{-10}$ М, как измерено с применением описанных способов.

"Антигенсвязывающая область" означает белок или часть белка, которые специфически связывают определенный антиген. Например, та часть антигенсвязывающего белка, которая содержит аминокислотные остатки, которые взаимодействуют с антигеном и обеспечивают для антигенсвязывающего белка его специфичность и аффинность к антигену, называется "антигенсвязывающая область." Антигенсвязывающая область, как правило, включает одну или несколько "комплементарных связывающих областей" ("CDR") иммуноглобулина, одноцепочечного иммуноглобулина или верблюжьего антитела. Некоторые антигенсвязывающие области также включают одну или несколько "каркасных" областей. "CDR" представляет собой аминокислотную последовательность, которая способствует антигенсвязывающей специфичности и аффинности. "Каркасные" области могут способствовать поддержанию надлежащей конформации CDR для содействия связыванию между антигенсвязывающей областью и антигеном.

"Рекомбинантный белок", включающий рекомбинантный белок, связывающий антиген Jagged1, представляет собой белок, полученный с применением рекомбинантных методик, т.е. посредством экспрессии рекомбинантной нуклеиновой кислоты, как описано в данном документе. Способы и методики получения рекомбинантных белков хорошо известны из уровня техники.

Термин "антитело" относится к интактному иммуноглобулину любого изоформа или его фрагменту, который может конкурировать с интактным антителом за специфическое связывание с антиген-мишенью и включает, например, химерные, гуманизированные, полностью человеческие и биспецифические антитела. "Антитело" как таковое представляет собой вид антигенсвязывающего белка. Интактное антитело, как правило, будет содержать по меньшей мере две полноразмерные тяжелые цепи и две полноразмерные легкие цепи. Антитела могут быть получены исключительно из одного источника или могут быть "химерными", то есть различные части антитела могут быть получены из двух различных антител, как дополнительно описано ниже. Антигенсвязывающие белки, антитела, или связывающие фрагменты могут быть получены в гибридомимах с помощью методик рекомбинантной ДНК или посредст-

вом ферментативного или химического расщепления интактных антител.

Термин "легкая цепь", как применяется по отношению к антителу или его фрагментам, включает полноразмерную легкую цепь и ее фрагменты, имеющие последовательность варибельной области, достаточную для обеспечения специфичности связывания. Полноразмерная легкая цепь включает в себя домен варибельной области, VL, и домен константной области, CL. Домен варибельной области легкой цепи находится на аминоконце полипептида. Легкие цепи включают каппа-цепи и лямбда-цепи.

Термин "тяжелая цепь", как применяется по отношению к антителу или его фрагменту, включает полноразмерную тяжелую цепь и ее фрагменты, имеющие последовательность варибельной области, достаточную для обеспечения специфичности связывания. Полноразмерная тяжелая цепь включает в себя домен варибельной области, VH, и три домена константной области, CH1, CH2 и CH3. Домен VH расположен на аминоконце полипептида, а домены CH расположены на карбоксильном конце, причем ближе всех к карбоксильному концу полипептида расположен CH3. Тяжелые цепи могут быть любого изотипа, в том числе IgG (в том числе подтипы IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4), IgA (в том числе подтипы IgA1 и IgA2), IgM и IgE.

Термин "иммунологически функциональный фрагмент" (или просто "фрагмент") антитела или цепи иммуноглобулина (тяжелой или легкой цепи), применяемый в данном документе, представляет собой антигенсвязывающий белок, содержащий часть (вне зависимости от того, как эта часть была получена или синтезирована) антитела, в которой отсутствуют по меньшей мере некоторые аминокислоты, присутствующие в полноразмерной цепи, но которая способна специфически связываться с антигеном. Такие фрагменты являются биологически активными, так как они специфически связываются с антигеном-мишенью и могут конкурировать с другими антигенсвязывающими белками, включая интактные антитела, за специфическое связывание с заданным эпитопом.

Эти биологически активные фрагменты могут быть получены с помощью методик рекомбинантной ДНК или могут быть получены, например, посредством ферментативного или химического расщепления антигенсвязывающих белков, включая интактные антитела. Иммунологически функциональные фрагменты иммуноглобулинов включают без ограничения фрагменты Fab, Fab' и F(ab')₂.

В другом варианте осуществления Fvs, доменные антитела и scFvs могут быть получены из антитела по настоящему изобретению.

Дополнительно, предполагается, что функциональная часть антигенсвязывающих белков, раскрытых в данном документе, например, одна или несколько CDR, может быть ковалентно связана со вторым белком или с малой молекулой с целью создания терапевтического средства, направленного на определенную мишень в организме, обладающего бифункциональными терапевтическими свойствами или имеющего пролонгированный период полужизни в сыворотке крови.

"Fab-фрагмент" состоит из одной легкой цепи и CH1 и варибельных областей одной тяжелой цепи. Тяжелая цепь молекулы Fab не может образовывать дисульфидную связь с другой молекулой тяжелой цепи.

Область "Fc" содержит два фрагмента тяжелой цепи, содержащих домены CH2 и CH3 антитела. Два фрагмента тяжелой цепи удерживаются вместе двумя или большим количеством дисульфидных связей, и посредством гидрофобных взаимодействий доменов CH3.

"Фрагмент Fab'" содержит одну легкую цепь и часть одной тяжелой цепи, которая содержит домен VH и домен CH1, а также область между доменами CH1 и CH2, так что между двумя тяжелыми цепями двух Fab'-фрагментов может образовываться межцепочечная дисульфидная связь с получением молекулы F(ab')₂.

"Фрагмент F(ab')₂" содержит две легкие цепи и две тяжелые цепи, содержащие часть константной области между доменами CH1 и CH2, так что между двумя тяжелыми цепями образуется межцепочечная дисульфидная связь. Таким образом фрагмент F(ab')₂ состоит из двух фрагментов Fab', которые удерживаются вместе посредством дисульфидной связи между двумя тяжелыми цепями.

"Область Fv" содержит варибельные области как из тяжелой, так и из легкой цепей, но не имеет константных областей.

"Одноцепочечные антитела" или "scFv" представляют собой молекулы Fv, в которых варибельные области тяжелой и легкой цепей соединены с помощью гибкого линкера с образованием единой полипептидной цепи, в результате чего образуется антигенсвязывающая область. scFv подробно рассмотрены в международной публикации патентной заявки № WO 88/01649 и в патентах США № 4946778 и № 5260203, раскрытие которых включено посредством ссылки.

"Доменное антитело" или "одноцепочечный иммуноглобулин" представляет собой иммунологически функциональный фрагмент иммуноглобулина, содержащий только варибельную область тяжелой цепи или варибельную область легкой цепи. Примеры доменных антител включают в себя Nanobodies®. В некоторых случаях две или более областей VH соединены ковалентной связью с помощью пептидного линкера с целью создания бивалентного доменного антитела. Мишенями для таких двух областей VH бивалентного доменного антитела могут служить одинаковые или различные антигены.

"Бивалентный антигенсвязывающий белок" или "бивалентное антитело" содержат две антигенсвязывающие области. В некоторых случаях две связывающие области имеют одинаковые антигенные специфичности. Бивалентные антигенсвязывающие белки или двухвалентные антитела могут быть биспе-

цифическими (см. ниже).

"Мультиспецифический антигенсвязывающий белок" или "мультиспецифическое антитело" представляют собой белок или антитело, мишенью для которых является больше чем один антиген или эпитоп.

"Биспецифический", "с двойной специфичностью" или "бифункциональный" антигенсвязывающий белок или антитело представляют собой гибридный антигенсвязывающий белок или антитело соответственно, имеющие два различных антигенсвязывающих участка. Биспецифические антигенсвязывающие белки и антитела представляют собой вид мультиспецифического антигенсвязывающего белка или мультиспецифического антитела и могут быть получены с помощью ряда способов, в том числе, не ограничиваясь лишь этими: слиянием гибридом или соединением фрагментов Fab'. См., например, Songsivilai and Lachmann, 1990, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553. Два связывающих участка биспецифического антигенсвязывающего белка или антитела будут связывать два различных эпитопа, которые могут располагаться на одних и тех же или различных белках-мишенях.

Термин "конкурировать", если применяется в контексте антигенсвязывающих белков (например, антител), означает конкуренцию между антигенсвязывающими белками, которая определяется с помощью анализа, в котором исследуемый антигенсвязывающий белок (например, антитело или его иммунологически функциональный фрагмент) предотвращает или подавляет специфическое связывание эталонного антигенсвязывающего белка с общим антигеном (например, Jagged1 или его фрагментом). Можно применять многочисленные типы анализов конкурентного связывания, например, твердофазный прямой или непрямой радиоиммунологический анализ (RIA), твердофазный прямой или непрямой иммуоферментный анализ (EIA), конкурентный сэндвич-анализ (см., например, Stahl et al., 1983, Methods in Enzymology 9:242-253); твердофазный прямой EIA с биотин-авидином (см., например, Kirkland et al., 1986, J. Immunol. 137:3614-3619), твердофазный анализ с применением прямого мечения, твердофазный сэндвич-анализ с применением прямого мечения (см., например, Harlow and Lane, 1988, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press); твердофазный RIA с применением прямого мечения с использованием в качестве метки I-125 (см., например, Morel et al., 1988, Molec. Immunol. 25:7-15); твердофазный прямой EIA с биотин-авидином (см., например, Cheung, et al., 1990, Virology 176:546-552) и RIA с применением прямого мечения (Moldenhauer et al., 1990, Scand. J. Immunol. 32:77-82). Как правило, такой анализ включает применение очищенного антигена, связанного с твердой поверхностью, или клеток, несущих любой из следующих: немеченого исследуемого антигенсвязывающего белка и меченого эталонного антигенсвязывающего белка. Конкурентное ингибирование измеряют, определяя количество метки, связанной с твердой поверхностью, или клеток в присутствии исследуемого антигенсвязывающего белка. Обычно исследуемый антигенсвязывающий белок присутствует в избытке. Дополнительные подробности относительно способов определения конкурентного связывания предоставлены в примерах в данном документе. Обычно, если конкурирующий антигенсвязывающий белок присутствует в избытке, он будет подавлять специфическое связывание эталонного антигенсвязывающего белка с общим антигеном на по меньшей мере 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% или 75%. В некоторых случаях связывание подавляется на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95% или 97% или больше.

Термин "антиген" относится к молекуле или части молекулы, которых способно связывать селективное связывающее средство, такое как антигенсвязывающий белок (включая, например, антитело), и которых дополнительно можно применять для выработки в организме животного антител, способных к связыванию с данным антигеном. Антиген может содержать один или несколько эпитопов, которые способны взаимодействовать с различными антигенсвязывающими белками, например, антителами.

Термин "эпитоп" относится к части молекулы, которая связывается антигенсвязывающим белком (например, антителом). Термин включает в себя любую детерминанту, способную специфически связываться с антигенсвязывающим белком, таким как антитело. Эпитоп может быть смежным или несмежным (прерывистым) (например, это аминокислотные остатки в полипептиде, которые не являются смежными по отношению друг к другу в полипептидной последовательности, но в пределах молекулы связываются антигенсвязывающим белком). Конформационный эпитоп представляет собой эпитоп, который существует в конформации активного белка, но не присутствует в денатурированном белке. В определенных вариантах осуществления эпитопы могут являться миметиками в том смысле, что они имеют трехмерную структуру, аналогичную эпитопу, применяемому для получения антигенсвязывающего белка, но при этом не содержат или содержат только некоторые аминокислотные остатки, обнаруживаемые в том эпитопе, который применяли для получения антигенсвязывающего белка. Наиболее часто эпитопы находятся на белках, но в некоторых случаях могут находиться на других видах молекул, таких как нуклеиновые кислоты. Эпитопные детерминанты могут включать в себя химически активные поверхностные группы молекул, таких как аминокислоты, боковые цепи сахаров, фосфорильные или сульфонильные группы, и могут обладать конкретными трехмерными структурными характеристиками и/или конкретными характеристиками заряда. В целом, как правило, антигенсвязывающие белки, специфические в отношении конкретного антигена-мишени, предпочтительно распознают эпитоп на антигене-мишени в сложной смеси из белков и/или макромолекул.

Применяемое в данном документе выражение "практически чистый" означает, что описываемый вид молекулы присутствует в качестве преобладающего вида, то есть по молярному содержанию он яв-

ляется более многочисленным по сравнению с любым другим отдельным видом в той же смеси. В определенных вариантах осуществления практически чистая молекула представляет собой композицию, в которой целевые частицы составляют по меньшей мере 50% (в молярном отношении) от всех присутствующих макромолекулярных частиц. В других вариантах осуществления практически чистая композиция будет содержать по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% всех макромолекулярных частиц, присутствующих в композиции. В других вариантах осуществления целевую частицу очищают до существенной степени гомогенности, где загрязняющие частицы не могут быть обнаружены в композиции обычными способами обнаружения, и, таким образом, композиция состоит из одной обнаруживаемой макромолекулярной частицы.

Термин "лечение" относится к любому признаку успеха в лечении или уменьшении интенсивности повреждения, патологии или состояния, включая любой объективный или субъективный параметр, такой как ослабление боли или выраженности симптома; ремиссия; ослабление симптомов или способствование лучшей переносимости повреждения, патологии или состояния у пациента; замедление темпов дегенерации или ухудшения; способствование менее тяжелому протеканию конечной стадии дегенерации; улучшение физического или психического здоровья пациента. Лечение или облегчение симптомов может быть основано на объективных или субъективных параметрах; в том числе по результатам медицинского обследования, психоневрологических осмотров и/или психиатрической экспертизы.

"Эффективное количество", как правило, представляет собой количество, достаточное для уменьшения выраженности и/или частоты симптомов, устранения симптомов и/или основной причины, предотвращения возникновения симптомов и/или их основной причины, и/или улучшения или устранения поражения, которое является результатом или связано с патологическим состоянием (например, заболеванием легкого). В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество или профилактически эффективное количество. "Терапевтически эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для ослабления интенсивности патологического состояния или симптомов, в частности, состояния или симптомов, связанных с патологическим состоянием, или иного предотвращения, препятствования, замедления или обращения вспять прогрессирования патологического состояния или любого другого нежелательного симптома, связанного с заболеванием в какой бы то ни было форме. "Профилактически эффективное количество" представляет собой количество фармацевтической композиции, которое при введении субъекту будет оказывать предполагаемый профилактический эффект, например предотвращение или задерживание возникновения (или повторения) патологического состояния, или снижение вероятности возникновения (или повторения) патологического состояния или связанных с ним симптомов. Полный терапевтический или профилактический эффект не обязательно возникает в результате введения одной дозы, и может возникнуть только после введения серии доз. Таким образом, терапевтически или профилактически эффективное количество может быть введено одним или большим количеством введений.

Термины "терапевтически эффективная доза" и "терапевтически эффективное количество", применяемые в данном документе, обозначают количество белка, связывающего антиген Jagged1, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в тканевой системе, организме животного или человека, предусмотренный исследователем, врачом или другим клиницистом, который включает облегчение или улучшение в отношении симптомов заболевания или нарушения, лечение которых осуществляют, т.е. количество белка, связывающего антиген Jagged1, за счет которого поддерживается наблюдаемый уровень одного или нескольких желаемых биологических или лекарственных ответов, например, снижение уровня запасенного муцина и/или снижение числа бокаловидных клеток на объем эпителия.

Термин "полинуклеотид" или "нуклеиновая кислота" включает как одонитевые, так и двухнитевые нуклеотидные полимеры. Нуклеотиды, входящие в состав полинуклеотида, могут быть рибонуклеотидами или дезоксирибонуклеотидами, или модифицированной формой любого из этих типов нуклеотидов. Модификации включают модификации оснований, такие как бромуридиновые и инозиновые производные, модификации рибозы, такие как 2',3'-дидезоксирибоза, и модификации межнуклеотидных связей, такие как фосфоротиоат, фосфородитиоат, фосфороселеноат, фосфородиселеноат, фосфоранилиноатиоат, фосфораниладат и фосфорамидат.

Термин "олигонуклеотид" означает полинуклеотид, содержащий 200 или меньше нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотидов составляет от 10 до 60 оснований. В других вариантах осуществления длина олигонуклеотидов составляет 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 до 40 нуклеотидов. Олигонуклеотиды могут быть одонитевыми или двухнитевыми, например, для применения в конструировании мутантного гена. Олигонуклеотиды могут быть смысловыми или антисмысловыми олигонуклеотидами. Олигонуклеотид может содержать метку, включая радиометку, флуоресцентную метку, гаптенную или антигенную метку для применения в анализах обнаружения. Олигонуклеотиды можно применять, например, в качестве праймеров для ПЦР, клонирующих праймеров или гибридационных зондов.

"Выделенная молекула нуклеиновой кислоты" означает геномную ДНК или РНК, мРНК, кДНК или молекулу синтетического происхождения или некоторую их комбинацию, которые не связаны со всем или частью полинуклеотида, в котором выделенный полинуклеотид обнаруживается в природе, или свя-

заны с полинуклеотидом, с которым они не связаны в природе. Применительно к настоящему изобретению, следует понимать, что "молекула нуклеиновой кислоты, содержащая" конкретную нуклеотидную последовательность, не охватывает интактные хромосомы. Выделенные молекулы нуклеиновой кислоты, "содержащие" указанные нуклеотидные последовательности, могут содержать, вдобавок к указанным последовательностям, кодирующие последовательности для не более десяти или даже не более двадцати других белков или их частей, или могут содержать функционально связанные регуляторные последовательности, которые управляют экспрессией кодирующей области указанных нуклеотидных последовательностей, и/или могут содержать векторные последовательности.

Если не указано иное, левый конец любой обсуждаемой в данном документе одонитевой полинуклеотидной последовательности является 5'-концом; левое направление двухнитевых полинуклеотидных последовательностей называется 5'-направлением. Направление от 5' к 3', в котором происходит наращивание возникающих РНК-транскриптов, называется направлением транскрипции; области последовательности цепи ДНК, имеющие такую же последовательность, что и РНК-транскрипт, которые расположены в направлении 5' по отношению к 5'-концу РНК-транскрипта, называются "вышележащими последовательностями"; участки последовательности нити ДНК, имеющие такую же последовательность, что и РНК-транскрипт, которые расположены в направлении 3' по отношению к 3'-концу РНК-транскрипта, называются "нижележащими последовательностями".

Термин "регуляторная последовательность" относится к полинуклеотидной последовательности, которая может влиять на экспрессию и процессинг кодирующих последовательностей, к которым она лигирована. Природа таких регуляторных последовательностей может зависеть от организма-хозяина. В конкретных вариантах осуществления регуляторные последовательности для прокариот могут включать промотор, участок связывания рибосомы и последовательность терминации транскрипции. Например, регуляторные последовательности для эукариот могут включать в себя промоторы, содержащие один или множество сайтов распознавания транскрипционных факторов, транскрипционные энхансерные последовательности и последовательности терминации транскрипции. "Регуляторные последовательности" могут включать лидерные последовательности и/или последовательности партнеров по слиянию.

Термин "вектор" означает любую молекулу или единицу (например, нуклеиновую кислоту, плазмиду, бактериофаг или вирус), применяемые для переноса кодирующей белок информации в клетку-хозяина.

Термин "экспрессионный вектор" или "экспрессионная конструкция" относится к вектору, который подходит для трансформации клетки-хозяина и содержит нуклеотидные последовательности, которые управляют и/или регулируют (вместе с клеткой-хозяином) экспрессию одной или нескольких гетерологичных кодирующих областей, функционально связанных с ними. Экспрессионная конструкция может включать в себя, но не ограничивается лишь этими: последовательности, которые влияют на или регулируют транскрипцию, трансляцию и, в случае наличия интронов, влияют на РНК-сплайсинг кодирующей области, функционально связанной с ними.

Применяемый в данном документе, "функционально связанный" означает, что компоненты, к которым относится данный термин, находятся в связи, которая позволяет выполнять присущие им функции в подходящих условиях. Например, регуляторная последовательность в векторе, которая "функционально связана" с кодирующей белок последовательностью, лигирована таким образом, что экспрессия кодирующей белок последовательности достигается в условиях, совместимых с транскрипционной активностью регуляторных последовательностей.

Термин "клетка-хозяин" означает клетку, которая была трансформирована с помощью нуклеотидной последовательности и, таким образом, экспрессирует представляющий интерес ген. Данный термин включает в себя потомство исходной клетки вне зависимости от того, идентично или нет это потомство по морфологии или по генетической конструкции исходной родительской клеткой, до тех пор, пока присутствует представляющий интерес ген.

Термины "полипептид" или "белок" применяют взаимозаменяемо в данном документе для обозначения полимера из аминокислотных остатков. Также данные термины применимы к аминокислотным полимерам, в которых один или несколько аминокислотных остатков является аналогом или миметиком соответствующей встречающейся в природе аминокислоты, а также к встречающимся в природе аминокислотным полимерам. Термины также могут охватывать аминокислотные полимеры, которые были модифицированы, например, путем добавления углеводных остатков для формирования гликопротеинов, или фосфорилированы. Полипептиды и белки могут быть получены с помощью нерекombинантной встречающейся в природе клетки, или с помощью генетически сконструированной или рекомбинантной клетки, и могут содержать молекулы, имеющие аминокислотную последовательность нативного белка, или молекулы, содержащие делеции, дополнения и/или замены одной или нескольких аминокислот нативной последовательности. Термины "полипептид" и "белок", в частности, охватывают белки, связывающие антиген Jagged1, антитела или последовательности, которые содержат делеции, добавления и/или замещения одной или нескольких аминокислот антигенсвязывающего белка. Термин "фрагмент полипептида" относится к полипептиду, который имеет аминоконцевую делецию, карбокси-концевую делецию и/или внутреннюю делецию по сравнению с полноразмерным белком. Такие фрагменты также

могут содержать модифицированные аминокислоты по сравнению с полноразмерным белком. В определенных вариантах осуществления длина фрагментов составляет приблизительно от пяти до 500 аминокислот. Например, длина фрагментов может составлять по меньшей мере 5, 6, 8, 10, 14, 20, 50, 70, 100, 110, 150, 200, 250, 300, 350, 400 или 450 аминокислот. Пригодные фрагменты полипептидов включают в себя иммунологически функциональные фрагменты антител, включая связывающие домены.

Термин "выделенный белок" означает, что указанный белок (1) не содержит по меньшей мере некоторых других белков, с которыми он обычно встречается, (2) практически не содержит других белков из того же источника, например, полученных из того же вида, (3) экспрессируется клеткой, полученной от другого вида, (4) был отделен по меньшей мере от приблизительно 50 процентов полинуклеотидов, липидов, углеводов или других материалов, с которым он связан в природе, (5) функционально связан (посредством ковалентного или нековалентного взаимодействия) с полипептидом, с которым он не связан в природе или (6) не встречается в природе. Как правило "выделенный белок" составляет по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 25% или по меньшей мере приблизительно 50% данного образца. Такой выделенный белок может кодировать геномная ДНК, кДНК, мРНК или другая РНК синтетического происхождения, или любая их комбинация. Предпочтительно выделенный белок, по существу, не содержит белков или полипептидов или других загрязняющих веществ, которые обнаружены в его естественной среде, способных помешать его терапевтическому, диагностическому, профилактическому, исследовательскому или другому применению.

"Вариант" полипептида (например, антигенсвязывающий белок, такой как антитело) содержит аминокислотную последовательность, где один или несколько аминокислотных остатков вставлено в, удалено из и/или замещено в данной аминокислотной последовательности по сравнению с другой полипептидной последовательностью. Варианты включают в себя гибридные белки.

"Производное" полипептида представляет собой полипептид (например, антигенсвязывающий белок, такой как антитело), который был химически модифицирован некоторым образом, отличным от инсерционных, делеционных или замещенных вариантов, например, путем конъюгации с другим химическим фрагментом.

Как применяется повсюду в тексте настоящего описания, в отношении биологических материалов, таких как полипептиды, нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева и тому подобное, термин "встречающийся в природе" относится к материалам, которые можно обнаружить в природе.

"Субъект" или "пациент", как применяется в данном документе, могут быть любым млекопитающим. В типичном варианте осуществления субъект или пациент являются человеком.

Как раскрыто в данном документе, полипептид Jagged1, описанный в настоящем раскрытии, может быть сконструирован и/или получен с применением стандартной методологии молекулярной биологии. В различных примерах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая Jagged1, которая может содержать всю или часть SEQ ID NO: 353, может быть выделена и/или амплифицирована из геномной ДНК или кДНК с применением подходящих олигонуклеотидных праймеров. Праймеры могут быть сконструированы на основе нуклеотидных и аминокислотных последовательностей, предусмотренных в данном документе, в соответствии со стандартными методиками (RT)-PCR (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией). Амплифицированная нуклеиновая кислота Jagged1 может быть затем клонирована в подходящий вектор и охарактеризована с помощью анализа последовательности ДНК.

Олигонуклеотиды для применения в качестве зондов для выделения или амплификации всей или части последовательностей Jagged1, предусмотренных в данном документе, могут быть сконструированы и получены с применением стандартных синтетических методик, например, посредством устройства для автоматизированного синтеза ДНК или могут быть выделены из более длинной последовательности ДНК.

1218 аминокислотная последовательность Jagged1 человека представляет собой:

MRSRTRGRS GRPLSLLLAL LCALRAKVCG ASGQFELEIL SMQNVNGELQ
 NGNCCGGARN
 PGDRKCTRDE CDTYFKVCLK EYQSRVTAGG PCSFGSGSTP VIGGNTFNLK
 ASRGNDRNRI
 VLPFSFAWPR SYTLLVEAWD SSNDTVQPDS IIEKASHSGM INPSRQWQTL
 KQNTGVAHFE
 YQIRVTCDDY YYGFGCNKFC RPRDDFFGHY ACDQNGNKTC MEGWMGRECN
 RAICRQGCSP
 KHGSKLPGD CRCQYGWQGL YCDKCIHPG CVHGICNEPW QCLCETNWGG
 QLCDKDLNYC
 GTHQPCLNGG TCSNTGPDKY QCSCPEGYSG PNCEIAEHAC LSDPCHNRGS
 CKETSLGFEC
 ECPGWGTGPT CSTNIDDCSP NNCSHGGTCQ DLVNGFKVCV PPQWTGKTCQ
 LDANECEAKP
 CVNAKSKNL IASYCDCLP GWMGQNCDIN INDCLGQCQN DASCRDLVNG
 YRCICPPGYA
 GDHCERDIDE CASNPCLDGG HCQNEINRFQ CLCPTGFSGN LCQLDIDYCE
 PNPCQNGAQC
 YNRASDYFCK CPEDYEGKNC SHLKDHCRTT PCEVIDSCTV AMASNDTPEG
 VRYISSNVCG
 PHGKCKSQSG GKFTCDCNKG FTGTYCHENI NDCESNPCRN GGTCIDGVNS
 YKCICSDGWE
 GAYCETNIND CSQNPCHNGG TCRDLVNDFY CDCKNGWKGG TCHSRDSQCD
 EATCNGGTC
 YDEGDAFKCM CPGGWEGTTC NIARNSSCLP NPCHNGGTCV VNGESFTVCV
 KEGWEGPICA
 QNTNDCSHPH CYNSTGTCVDG DNWYRCECAP GFAGPDCRIN INEQSSPCA
 FGATCVDEIN
 GYRCVCPGPH SGAKCQEVSG RPCITMGSVI PDGAKWDDDC NTCQCLNGRI
 ACSVVWCGPR
 PCLLHKGHSE CPSGQSCIPI LDDQCFVHPC TGVGECRSSS LQPVKTKCTS
 DSYQDNCAN
 ITFTFNKEMM SPGLTTEHIC SELRNLNLIK NVSAEYSIYI ACEPSPSANN EIHVAISAED
 IRDDGNPIKE ITDKIIDLVS KRDNSSLIA AVAEVRVQRR PLKNRTDFLV
 PLLSSVLTVA
 WICCLVTAFY WCLRKRKPG SHTHSASEDN TTNNVREQLN QIKNPIEKHG
 ANTVPIKDYE
 NKNSKMSKIR THNSEVEEDD MDKHQQKARF AKQPAYTLVD REEKPPNGTP
 TKHPNWTNKQ
 DNRDLESAQS LNRMEYIV

(SEQ ID NO: 353)

и кодируется последовательностью ДНК:

atgctgtcccccacggagcgcggccggtccggcgcccccaagcctcctgctcgcctctgtgcccctgagccaaggtgtgtggg
 gcctcgggtcagttcagttggagatcctgtccatgcagaactgaacggggagctgcagaacgggaactgtcggcgcccgga
 acccgggagaccgcaagtgcaccgcgacgagtgacacatactcaaaagtgtcctcaaggagtatcagtcgccgacggccggg
 gggccctgcagcttcggctcaggtccacgcctgtcatcgggggcaacacctcaacctcaagccagccgcgcaacgaccgcaacc
 gcatcgtgctgcttccagttcgcctggccgaggtcctatagctgtgctgtggagggcgtgggattccagtaatgacaccgtcaacctgacag
 tattattgaaaaggcttctcactcgggcatgatcaaccagccggcagtgagcagcgtgaagcagaacacggcggtgcccaattgag
 tatcagatcccgctgacctgtgatgactactactatggcttggctgcaataagtctgccgcccagagatgactcttggacactatgctg
 tgaccagaatggcaacaaaacttgcattggaaggctggatggccgcaatgtaacagagctattgccgacaaggctgcagtcctaagca
 tgggtcttcaaaactccaggtgactgcaggtgccagtgccgtgcaaggcctgtactgtgataagtgcacccacacccgggatgctc
 cacggcatctgtaatgagccctggcagtgccctgtgagaccaactggggcgccagctctgtgacaagaatcctaactgtgggactca
 tcagccgtgtcacaacggggaaactgtagcaacacagccctgacaaaatcagttctgccctgaggggtattcaggaccaactgtg
 aaattgctgagcacgctcctctgtacccctgcacaacagggcagctgtaaggagacctccctgggcttggagtgtgaggttcccca
 ggctggaccggccccacatgctctacaacattgatgactgttctcctaataactgtccacgggggacactgccaggacctggttaacgg
 atttaagtgtgtgtccccccacagtgactgggaaaaactgccagttagatgcaaatgaatgtgaggccaacactgtgtaaacgcaaat
 cctgtaagaatctcattgccagctactactgcgactgtctcccgctggatgggtcagaattgtgacataaataatgactgcttggccag
 tgcagaatgacgcctcctcgtcggattggtaaatggtatcgtgtatctgtccacctggctatgcaggcgalcactgtgagagagatcgt
 atgaatgtgccagcaaccctgfttggatgggggctactgtcagaatgaaatcaacagattccagtgctgtgtcccactgfttctctgaaa
 cctctgtcagctggacatcattgtgagcctaaccctgccagaacgggtgccagtgctacaaccgtgccagtgactatttctgcaagtgc
 cccgaggactatgaggcaagaactgtcacacctgaaagaccactgccgcacgacccccctggaagtgtgacagctgcacagtgcc
 catggttccaacgacacacctgaaggggtgctgtatatttctccaacgtctgtgtcctcacgggaagtgaagagtcagctgggagggc
 aaattcacctgtgactgtaacaaaggcttcacgggaacatactccatgaaaataatgactgtgagagcaaccctgtagaacaggtggc
 acttgcacgatggtgtcaactcctacaagtgcattgtgtagtgacggctgggagggggcctactgtgaaccaatattatgactgcagcca
 gaaccctgccacaatgggggacgtgtcgcacctggtaactgacttctactgtgactgtaaaaatgggtgaaaagaaagacctgccca
 ctacgtgacagtcagtgatgagggcacgtgcaacaacgggtggcacctgctatgagggggatgcttttaagtgcagtgctcctggcg
 gctgggaaggaaacacctgtaacatagcccgaacagtagctgcctgcccaaccctgccataatgggggacacatgtgtgtcaacggc
 gactccttactgtcgtctgcaaggaaggctgggaggggccatctgtctcagaatacaatgactgcagccctatccctgttacaacag
 cggcacctgtgtgatggagacaactgtaccgggtgcaatgtgccccgggtttgctggggccgactgcagaataaacatcaatgaatgc
 cagcttccactgtgcttggagcgcacctgtgtgatgagataatggctaccgggtgtgtctgccctcaggggcacagtggtgccaagtgc
 caggaaattcaggagaccttgcaccatggggagtgatgatacagatggggccaatgggatgactgtaatacctgccagtgcc
 tgaatggacggatcctgctcaaggctgtgtgtggccctgacctgctcctcacaagggcacagcgagtgccccagcgggag
 agctgcatccccatcctggacgacctgtctgtccaccctgcaactgtgtggcgagtgctggcttccagctcaccgcccgtgaagac
 aaagtgcacctgactcctattaccaggataactgtcgaacatcacatttacctttaaagagatgatgcaccaggcttactacggag
 cacattgcagtgtaattgaggaattgaaatgttccgctgaataatcaatctacatcgttgcgagccttccccctcagcgaaca
 atgaaatacatgtgccatttctgctgaagatatacgggatgagggaaacccgatcaaggaaatcactgacaaaataatgatctgttagtaa
 acgtgatgaaacagctcgtgattgctgccgtgcagaagtaagatgtagaggcgccctggaagaacagaacagatttctgttccctt
 gctgagctctgttactgtgcttggatctgtgtgtgacggccttactggtgctgcggaagcggcggaagccgggagccaca
 cacactacgctctgaggaacaaccaccaacaactgctgggagcagctgaaccagatcaaaaaccccaattgagaaacatggggccaa
 cacggtccccatcaaggattacgagaacaagaactccaaaatgtctaaaataaggacacacaattctgaagtagaagagacgacatgga
 caaacaccagcagaaaagcccgttggcaagcagccggctatagctggtgtagacagagaagagaagcccccaacggcagccgac
 aaaacacccaactgacaaaacaacaggacaacagagactggaagtgccagagcttaaacccaatggagtagatcgtatag
 (SEQ ID NO: 354).

Как указано в данном документе, термин "полипептид Jagged1" охватывает встречающиеся в природе полипептидные последовательности Jagged1, например аминокислотные последовательности человека SEQ ID NO: 353. Однако термин "полипептид Jagged1" также охватывает полипептиды, содержащие аминокислотную последовательность, которая отличается от аминокислотной последовательности встречающейся в природе полипептидной последовательности Jagged1 одной или несколькими аминокислотами, так что последовательность на по меньшей мере 85% идентична SEQ ID NO: 353. Полипептиды Jagged1 могут быть получены путем введения одной или нескольких аминокислотных замен, либо консервативных, либо неконсервативных, и применяя встречающиеся или не встречающиеся в природе аминокислоты, в определенные положения полипептида Jagged1.

"Консервативная аминокислотная замена" может включать замену нативного аминокислотного остатка (т.е. остатка, обнаруженного в данном положении полипептидной последовательности Jagged1 ди-

кого типа) на ненативный остаток (т.е. остаток, который не обнаруживается в данном положении полипептидной последовательности Jagged1 дикого типа), так что она влияет мало или вообще не влияет на полярность или заряд аминокислотного остатка в данном положении. Консервативные аминокислотные замены также охватывают не встречающиеся в природе аминокислотные остатки, которые, как правило, внесены посредством химического пептидного синтеза, а не синтеза в биологических системах. Они включают в себя пептидомиметики и другие обращенные или инвертированные формы аминокислотных компонентов.

Встречающиеся в природе остатки можно разделить на классы, исходя из общих свойств боковой цепи:

- (1) гидрофобные: норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr;
- (3) кислотные: Asp, Glu;
- (4) основные: Asn, Gln, His, Lys, Arg;
- (5) остатки, которые влияют на ориентацию цепи: Gly, Pro; и
- (6) ароматические: Trp, Tyr, Phe.

Дополнительные группы аминокислот также могут быть составлены с применением принципов, описанных, например, в Creighton (1984) *PROTEINS: STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES* (2d Ed. 1993), W.H. Freeman and Company. В некоторых случаях может быть полезно дополнительно охарактеризовать замены на основе двух или более таких признаков (например, замена на "малый полярный" остаток, такой как остаток Thr, может представлять собой весьма консервативную замену в соответствующем контексте).

Консервативные замены могут включать замену члена одного из данных классов на другой член того же класса. Неконсервативные замены могут включать замену члена одного из данных классов членом другого класса.

Синтетические, редкие или модифицированные аминокислотные остатки, имеющие известные физико-химические свойства, сходные со свойствами аминокислот описанных выше классов, могут быть использованы в качестве "консервативного" заместителя для конкретного аминокислотного остатка в последовательности. Например, остаток D-Arg может служить заменой типичного остатка L-Arg. Также может быть случай, когда конкретная замена может быть описана в отношении двух или более описанных выше классов (например, замена малым и гидрофобным остатком означает замену одной аминокислоты остатком(-ами), который входит в оба из вышеописанных классов, или другими синтетическими, редкими или модифицированными остатками, которые известны из уровня техники как имеющие сходные физико-химические свойства с теми остатками, которые соответствуют обоим определениям).

Последовательности нуклеиновых кислот, кодирующих полипептид Jagged1, предусмотренный в данном документе, включая те, которые вырождены до SEQ ID NO: 354, и те, которые кодируют варианты полипептидов под SEQ ID NO: 353, образуют другие аспекты настоящего изобретения.

Чтобы экспрессировать последовательности нуклеиновых кислот Jagged1, предусмотренные в данном документе, подходящие кодирующие последовательности, например SEQ ID NO: 354, могут быть клонированы в подходящий вектор и после введения подходящему хозяину последовательность может быть экспрессирована для продуцирования кодируемого полипептида в соответствии со стандартными методиками клонирования и экспрессии, которые известны из уровня техники (например, как описано в Sambrook, J., Fritsh, E. F., and Maniatis, T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 2nd, ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989). Настоящее изобретение также относится к таким векторам, которые содержат нуклеотидную последовательность согласно настоящему изобретению.

"Вектор" относится к среде-носителю для доставки, которая (a) способствует экспрессии последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид; (b) способствует получению полипептида из нее; (c) способствует трансфекции/преобразованию клеток-мишеней с их помощью; (d) способствует репликации последовательности нуклеиновой кислоты; (e) способствует стабильности нуклеиновой кислоты; (f) способствует обнаружению нуклеиновой кислоты и/или трансформированных/трансфицированных клеток; и/или (g) иным образом обеспечивает преимущественные биологическую и/или физиохимическую функции нуклеиновой кислоте, кодирующей полипептид. Вектор может быть любым подходящим вектором, включая хромосомные, нехромосомные и синтетические нуклеотидные векторы (нуклеотидная последовательность, содержащая подходящий набор элементов управления экспрессией). Примеры таких векторов включают в себя: производные SV40, бактериальные плазмиды, фаговую ДНК, бакуловирус, дрожжевые плазмиды, векторы, полученные из комбинаций плазмид и фаговой ДНК, и нуклеотидные (РНК или ДНК) вирусные векторы.

Рекомбинантные экспрессионные векторы могут быть сконструированы для экспрессии белка Jagged1 в прокариотических (например, E. coli) или эукариотических клетках (например, клетки насекомых с применением бакуловирусных экспрессионных векторов, дрожжевых клеток или клеток млекопитающих). В одном варианте осуществления клетка-хозяин представляет собой клетку-хозяина млекопитающего, отличную от человеческой. Иллюстративные клетки-хозяева включают тех хозяев, которые обыч-

но применяют для клонирования и экспрессии, включая штаммы *Escherichia coli* TOP10F', TOP10, DH10B, DH5a, HB101, W3110, BL21(DE3) и BL21 (DE3)pLysS, BLUESCRIPT (Stratagene), линии клеток млекопитающих CHO, CHO-K1, HEK293, 293-EBNA pIN-векторы (Van Heeke & Schuster, J. Biol. Chem. 264: 5503-5509 (1989); pET-векторы (Novagen, Мэдисон, Висконсин). В качестве альтернативы рекомбинантный экспрессионный вектор можно транскрибировать и транслировать *in vitro*, например, применяя регуляторные последовательности промотора T7 и полимеразы T7, и систему трансляции *in vitro*. Предпочтительно вектор содержит промотор, предшествующий сайту клонирования, содержащему нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид. Примеры промоторов, которые могут быть включены и выключены, включают в себя промотор *lac*, промотор T7, промотор *trc*, промотор *tac* и промотор *trp*.

Таким образом в данном документе предусмотрены векторы, содержащие последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую Jagged1, которые облегчают экспрессию рекомбинантного Jagged1. В различных вариантах осуществления векторы содержат функционально связанную нуклеотидную последовательность, которая регулирует экспрессию Jagged1. Вектор может содержать или быть связан с любым подходящим промотором, энхансером и другими элементами, облегчающими экспрессию. Примеры таких элементов включают в себя сильные экспрессирующие промоторы (например, промотор/энхансер IEV IE человека, промотор RSV, промотор SV40, промотор SL3-3, промотор MMTV или промотор LTR HIV, промотор EF1-альфа, промотор CAG), последовательности поли (A) эффективной терминации, точку начала репликации для продукта плазмиды в *E. coli*, ген устойчивости к антибиотикам в качестве маркера селекции и/или удобный сайт клонирования (например, полилинкер). Векторы также могут содержать индуцибельный промотор, в противоположность конститутивному промотору, такому как ЦМВ IE. В одном аспекте предусмотрена нуклеиновая кислота, содержащая последовательность, кодирующую полипептид Jagged1, который функционально связан с тканеспецифическим промотором, который способствует экспрессии последовательности в метаболически важной ткани, такой как ткань печени или поджелудочной железы.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены клетки-хозяева, содержащие нуклеиновые кислоты и векторы Jagged1, раскрытые в данном документе. В различных вариантах осуществления вектор или нуклеиновую кислоту встраивают в геном клетки-хозяина, в других вариантах осуществления вектор или нуклеиновая кислота размещена внехромосомно.

Предложены рекомбинантные клетки, такие как дрожжи, бактериальные (например, *E. coli*) и клетки млекопитающих (например, иммортализованные клетки млекопитающих), содержащие такую нуклеиновую кислоту, вектор или комбинации любого из них или обоих из них. В различных вариантах осуществления предусмотрены клетки, содержащие неинтегрированную нуклеиновую кислоту, такие как плаزمиды, космиды, фагмиды или линейный элемент экспрессии, который содержит кодирующую последовательность для экспрессии полипептида Jagged1.

Вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую полипептид Jagged1, предусмотренный в данном документе, может быть введен в клетку-хозяина путем трансформации или трансфекции. Способы трансформации клетки экспрессионным вектором хорошо известны.

Нуклеиновая кислота, кодирующая Jagged1, может находиться в клетке-хозяине или животном-хозяине и/или быть доставлена им посредством вирусного вектора. В качестве такого может быть применен любой подходящий вирусный вектор. Вирусный вектор может содержать любое количество вирусных полинуклеотидов, отдельно или в сочетании с одним или большим количеством вирусных белков, которые способствуют доставке, репликации и/или экспрессии нуклеиновой кислоты по изобретению в желаемой клетке-хозяине. Вирусный вектор может представлять собой полинуклеотид, содержащий все или часть вирусного генома, конъюгата вирусного белка/нуклеиновой кислоты, вирусоподобной частицы (VLP) или интактной вирусной частицы, содержащей вирусные нуклеиновые кислоты и нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептид Jagged1. Вирусный вектор вирусной частицы может содержать вирусную частицу дикого типа или модифицированную вирусную частицу. Вирусным вектором может быть вектор, который требует наличия другого вектора или вируса дикого типа для репликации и/или экспрессии (например, вирусный вектор может быть хелпер-зависимым вирусом), такой как аденовирусный векторный ампликон. Как правило, такие вирусные векторы состоят из вирусной частицы дикого типа или вирусной частицы, модифицированной по содержанию белка и/или нуклеиновой кислоты, для увеличения трансгенной способности или содействия трансфекции и/или экспрессии нуклеиновой кислоты (примеры таких векторов включают вирус герпеса/ампликоны AAV). Как правило, вирусный вектор аналогичен и/или получен из вируса, который обычно инфицирует людей. Подходящие частицы вирусного вектора в этом отношении включают в себя, например, аденовирусные векторные частицы (включая любой вирус или полученный из вируса *Adenoviridae*), аденоассоциированные вирусные векторные частицы (частицы вектора AAV) или другие парвовирусы и парвовирусные векторные частицы, папилломавирусные векторные частицы, флавивирусные векторы, альфавирусные векторы, вирусные векторы герпеса, векторы вируса оспы, ретровирусные векторы, включая лентивирусные векторы.

Полипептид Jagged1, экспрессируемый, как описано в данном документе, может быть выделен с применением стандартных способов очистки белка. Полипептид Jagged1 может быть выделен из клетки,

в которой он экспрессируется естественным образом или он может быть выделен из клетки, которая была сконструирована для экспрессии Jagged1, например клетки, которая не экспрессирует Jagged1 в естественных условиях.

Способы очистки белка, которые могут быть использованы для выделения полипептида Jagged1, а также сопутствующие материалы и реагенты, известны из уровня техники. Дополнительные способы очистки, которые могут быть пригодны для выделения полипептида Jagged1, можно найти в ссылках, таких как Bootcov MR, 1997, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:11514-9, Fairlie WD, 2000, Gene 254: 67-76.

В данном документе предусмотрены антагонистические антигенсвязывающие белки, которые связывают Jagged1, включая Jagged1 человека (hJagged1). В одном варианте осуществления Jagged1 человека имеет последовательность, такую как представлено под SEQ ID NO: 353.

Предусмотренные антигенсвязывающие белки представляют собой полипептиды, в которые встраивают или к которым присоединяют одну или несколько определяющих комплементарность областей (CDR), как описано в данном документе. В некоторых антигенсвязывающих белках CDR встроены в "каркасную" область, которая ориентирует CDR таким образом, что достигаются подходящие антигенсвязывающие свойства CDR. Определенные антигенсвязывающие белки, описанные в данном документе, являются антителами или получены из антител. В других антигенсвязывающих белках, последовательности CDR встраивают в различные типы белковых каркасов. Ниже дополнительно описываются различные структуры.

Антигенсвязывающие белки, которые описаны в данном документе, имеют множество применений. Антигенсвязывающие белки, например, пригодны в анализах специфического связывания, аффинной очистке Jagged1 и в скрининговых анализах для идентификации других антагонистов активности Jagged1. Другие применения антигенсвязывающих белков включают, например, диагностику заболеваний или состояний, связанных с Jagged1, и скрининговые анализы для определения наличия или отсутствия Jagged1. Учитывая, что предусмотренные антигенсвязывающие белки являются антагонистами, белки, связывающие антиген Jagged1, имеют ценность в терапевтических способах, в которых необходимо лечение заболеваний легкого, уменьшение уровня содержания муцина и уменьшение уровня бокаловидных клеток. Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования дифференциации секреторных клеток у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с белком, имеющим аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 353. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок содержит CDR и/или VH и VL, раскрытые в настоящей заявке.

Предусмотрены различные селективные связывающие средства, пригодные для модулирования активности Jagged1. Такие средства включают, например, антигенсвязывающие белки, которые содержат антигенсвязывающий домен (например, scFvs, доменные антитела и полипептиды с антигенсвязывающей областью) и специфически связывается с полипептидом Jagged1, в частности Jagged1 человека.

В целом, предусмотренные антигенсвязывающие белки обычно содержат одну или несколько CDR, как описано в данном документе (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6). В некоторых случаях антигенсвязывающий белок содержит (а) полипептидную структуру и (b) одну или несколько CDR, которые введены в полипептидную структуру и/или соединены с ней. Полипептидная структура может принимать различные формы. Например, она может быть или содержать структуру встречающегося в природе антитела, или его фрагмента или варианта, или может быть полностью синтетической по своей природе. Примеры различных полипептидных структур дополнительно описаны ниже.

В некоторых вариантах осуществления полипептидная структура антигенсвязывающих белков является антителом или получена из антитела. Соответственно, примеры определенных предусмотренных антигенсвязывающих белков включают без ограничения моноклональные антитела, биспецифические антитела, мини-антитела, доменные антитела, такие как Nanobodies®, синтетические антитела (иногда называемые в данном документе "миметиками антитела"), химерные антитела, гуманизированные антитела, антитела человека, гибриды антител и части или фрагменты каждого, соответственно. В некоторых случаях антигенсвязывающий белок является иммунологическим фрагментом полного антитела (например, Fab, Fab', F(ab')₂). В других случаях антигенсвязывающий белок представляет собой scFv, который использует CDR из антитела по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок, взаимодействующий с Jagged1, имеет один или несколько следующих видов активности:

(а) связывает Jagged1 человека так, что KD составляет ≤ 200 нМ, составляет ≤ 150 нМ, составляет ≤ 100 нМ, составляет ≤ 50 нМ, составляет ≤ 10 нМ, составляет ≤ 5 нМ, составляет ≤ 2 нМ или составляет ≤ 1 нМ, например, как измерено посредством методики поверхностного плазмонного резонанса или кинетического исключения.

(b) имеет период полужизни в сыворотке крови человека по меньшей мере 3 дня.

Некоторые предусмотренные антигенсвязывающие белки характеризуются скоростью ассоциации (ka) для Jagged1, составляющей по меньшей мере $10^4/\text{M} \times \text{с}$, по меньшей мере $10^5/\text{M} \times \text{с}$ или по меньшей

мере $10^6/\text{M} \times \text{с}$, как измерено, например, как описано ниже. Определенные предложенные антигенсвязывающие белки имеют низкую скорость отсоединения или константу отсоединения. Некоторые антигенсвязывающие белки, например, имеют k_d (константу отсоединения) $1 \times 10^{-2} \text{ с}^{-1}$, или $1 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$, или $1 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, или $1 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок характеризуется KD (аффинностью равновесного связывания), составляющей менее 25 пМ, 50 пМ, 100 пМ, 500 пМ, 1 нМ, 5 нМ, 10 нМ, 25 нМ или 50 нМ.

В зависимости от анализа, связывание антигенсвязывающего белка с его мишенью также может быть измерено как EC_{50} (концентрация антигенсвязывающего белка, которая дает полумаксимальный ответ при связывании с мишенью). EC_{50} для антигенсвязывающего белка, взаимодействующего с Jagged1, по настоящему изобретению можно определить посредством инкубирования различных концентраций антигенсвязывающего белка с клетками, экспрессирующими Jagged1. Белки, связывающие антиген Jagged1 по настоящему изобретению могут характеризоваться EC_{50} менее 200 нМ, 150 нМ, 125 нМ, 100 нМ, 90 нМ, 80 нМ, 70 нМ, 60 нМ, 50 нМ, 40 нМ или 30 нМ.

IC_{50} (полумаксимальная ингибирующая концентрация: мера эффективности антигенсвязывающего белка в подавлении специфической биологической или биохимической функции) также может применяться для измерения активности антигенсвязывающего белка в отношении Jagged1. IC_{50} может быть измерена с применением функционального анализа. Например, связанный с клеткой или растворимый лиганд Jagged1 может использоваться для активации рецептора Notch, экспрессируемого клеткой, где путь активации рецептора Notch может быть измерен с использованием репортерного гена, такого как ген люциферазы. В одном варианте осуществления рецептор Notch, экспрессируемый репортерной клеткой, представляет собой Notch 2. Белки, связывающие антиген Jagged1 по настоящему изобретению могут характеризоваться IC_{50} менее 200 нМ, 150 нМ, 125 нМ, 100 нМ, 90 нМ, 80 нМ, 70 нМ, 60 нМ, 50 нМ, 40 нМ, 30 нМ, 20 нМ, 15 нМ, 10 нМ, 9 нМ, 8 нМ, 7 нМ, 6 нМ, 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ или 2 нМ.

В другом аспекте предусматривается антигенсвязывающий белок, имеющий период полужизни, по меньшей мере, один день *in vitro* или *in vivo* (например, при введении человеку). В одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок имеет период полужизни по меньшей мере три дня. В различных других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок имеет период полужизни 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 или 60 дней или дольше. В другом варианте осуществления антигенсвязывающий белок дериватизирован или модифицирован таким образом, что он имеет более длительный период полужизни по сравнению с недериватизированным или немодифицированным антителом. В другом варианте осуществления антигенсвязывающий белок содержит точечные мутации для увеличения периода полужизни в сыворотке крови. Дополнительные детали относительно таких мутантных и дериватизированных форм приведены ниже.

Некоторые из предложенных антигенсвязывающих белков имеют структуру, обычно связанную с встречающимися в природе антителами. Структурные единицы данных антител обычно содержат один или несколько тетрамеров, каждый из которых состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, хотя некоторые виды млекопитающих также продуцируют антитела, имеющие только одну тяжелую цепь. В типичном антителе каждая пара или двухэлементная структура содержит одну полноразмерную "легкую" цепь (в некоторых вариантах осуществления приблизительно 25 кДа) и одну полноразмерную "тяжелую" цепь (в некоторых вариантах осуществления приблизительно 50-70 кДа). Каждая отдельная цепь иммуноглобулина состоит из нескольких "иммуноглобулиновых доменов", каждый из которых состоит из около 90-110 аминокислот и отображает характерную модель фолдинга. Эти домены являются основными единицами, из которых состоят полипептиды антител. Аминоконцевой участок каждой цепи, как правило, включает в себя вариабельный домен, который является ответственным за распознавание антигена. Карбоксиконцевой участок эволюционно является более консервативным, чем другой конец этой цепи, и называется "константной областью" или "С-областью". Легкие цепи иммуноглобулина человека, как правило, классифицируются как легкие цепи каппа и лямбда, и каждая из них содержит один вариабельный домен и один константный домен. Как правило, тяжелые цепи классифицируются как цепи мю, дельта, гамма, альфа или эpsilon, и они определяют изотип антитела как IgM, IgD, IgG, IgA и IgE, соответственно. IgG имеет несколько подтипов, в том числе, не ограничиваясь лишь этими: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Подтипы IgM включают в себя IgM и IgM2. Подтипы IgA включают в себя IgA1 и IgA2. У людей изотипы IgA и IgD содержат четыре тяжелые цепи и четыре легкие цепи; изотипы IgG и IgE содержат две тяжелые цепи и две легкие цепи, и изотип IgM содержит пять тяжелых цепей и пять легких цепей. С-область тяжелой цепи, как правило, содержит один или несколько доменов, которые могут отвечать за эффекторную функцию. Количество доменов константной области тяжелой цепи будет зависеть от изотипа. Например, каждая из тяжелых цепей IgG содержит три домена С-области, известные как CH1, CH2 и CH3. Предусмотренные антитела могут иметь любой из этих изотипов и подтипов. В некоторых вариантах осуществления антитело к Jagged1 относится к подтипу IgG1, IgG2 или IgG4. Термин "антитело к Jagged1" и "антитело, связывающееся с Jagged1" применяют взаимозаменяемо во всей настоящей заявке и графических материалах. Оба термина относятся к антителу, которое связывается с Jagged1.

В полноразмерных легких и тяжелых цепях вариабельные и константные области соединены обла-

стью "J", состоящей из приблизительно двенадцати или более аминокислот, при этом тяжелая цепь также содержит область "D", состоящую из приблизительно десяти или более аминокислот. См., например, *Fundamental Immunology*, 2nd ed., Ch. 7 (Paul, W., ed.) 1989, New York: Raven Press (включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме для всех целей). Вариабельные области каждой пары легкая/тяжелая цепь обычно образуют антигенсвязывающий участок.

Для антител предложенных в данном документе, вариабельные области цепей иммуноглобулинов, как правило, демонстрируют такую же общую структуру, содержащую относительно консервативные каркасные области (FR), соединенные тремя гипервариабельными областями, чаще называемыми "определяющими комплементарность областями" или CDR. CDR из двух цепей каждой пары тяжелой цепи/легкой цепи, указанных выше, как правило выравниваются по каркасным областям для образования структуры, которая специфически связывается с конкретным эпитопом на Jagged1. От N-конца к C-концу, встречающиеся в природе вариабельные области как легкой, так и тяжелой цепи, как правило, соответствуют следующему порядку данных элементов: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Была разработана система нумерации для присвоения номеров аминокислотам, которые занимают положения в каждом из данных доменов. Данная система нумерации определена в *Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest* (1987 and 1991, NIH, Bethesda, Md.) или *Chothia & Lesk*, 1987, *J. Mol. Biol.* 196:901-917; *Chothia et al.*, 1989, *Nature* 342:878-883.

Информация по последовательностям для конкретных антител, полученных и идентифицированных, как описано в примерах ниже, обобщена в табл. 1. Таким образом, в одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок представляет собой антитело с последовательностями CDR, вариабельного домена и легкой и тяжелой цепей, как указано в одной из строк табл. 1.

SEQ ID NO были присвоены последовательностям вариабельной легкой цепи, вариабельной тяжелой цепи, легкой цепи, тяжелой цепи, CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3 антител и их фрагментов по настоящему изобретению и показаны в табл. 1. Также SEQ ID NO были присвоены полинуклеотидам, кодирующим последовательности вариабельной легкой цепи, вариабельной тяжелой цепи, легкой цепи, тяжелой цепи, CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3 антител и их фрагментов по настоящему изобретению и показаны в табл. 2. Антигенсвязывающие белки по настоящему изобретению могут быть идентифицированы посредством SEQ ID NO, но также по названию конструкции (например, 15D11.1) или идентификационному номеру (например, iPS:480499).

Различные вариабельные области легкой цепи и тяжелой цепи, предусмотренные в данном документе, показаны в табл. 3. Каждая из данных вариабельных областей может быть присоединена к константным областям тяжелой или легкой цепи, чтобы образовывать полную тяжелую и легкую цепь антитела соответственно. Кроме того, каждая из сформированных таким образом последовательностей тяжелых и легких цепей может быть объединена для образования полной структуры антитела.

Таблица 1

Идентификационный №	Антитело	Аминокислотные SEQ ID NO							
		VL	VH	CDR L1	CDR L2	CD RL3	CDR H1	CDRH 2	CD RH3
iPS:480496	17B3.1	267	268	4	5	6	136	137	138
iPS:480499	15D11.1	271	272	10	11	12	142	143	144
iPS:480522	4F5.1	275	276	16	17	18	148	149	150
iPS:481499	1A12.1	279	280	22	23	24	154	155	156
iPS:480526	6B1.1	283	284	28	29	30	160	161	162
iPS:480529	1G9.1	287	288	34	35	36	166	167	168
iPS:480533	6E12.1	291	292	40	41	42	172	173	174
iPS:480548	9G5.1	295	296	46	47	48	178	179	180
iPS:480551	5A12.1	299	300	52	53	54	184	185	186
iPS:480555	6B11.1	303	304	58	59	60	190	191	192
iPS:480558	8C8.1	307	308	64	65	66	196	197	198
iPS:480561	8G12.1	311	312	70	71	72	202	203	204
iPS:480572	9D3.1_LC1	315	316	76	77	78	208	209	210
iPS:480573	9D3.1_LC2	319	320	82	83	84	214	215	216
iPS:481500	6C9.1	323	324	88	89	90	220	221	222
iPS:481501	4E2.1	327	328	94	95	96	226	227	228
iPS:481983	3D5.1	331	332	100	101	102	232	233	234
iPS:481984	5D11.1	335	336	106	107	108	238	239	240
iPS:481989	1H1.1	339	340	112	113	114	244	245	246
iPS:480570	9E8.1	343	344	118	119	120	250	251	252
iPS:480538	2B6.1	347	348	124	125	126	256	257	258
iPS:480569	1D2.1	351	352	130	131	132	262	263	264

Таблица 2

Идентифи кационный №	Антитело	Нуклеотидные SEQ ID NO.							
		VL	VH	CDR L1	CDR L2	CDR L3	CDR H1	CDR H2	CDR H3
iPS:480496	17B3.1	265	266	1	2	3	133	134	135
iPS:480499	15D11.1	269	270	7	8	9	139	140	141
iPS:480522	4F5.1	273	274	13	14	15	145	146	147
iPS:481499	1A12.1	277	278	19	20	21	151	152	153
iPS:480526	6B1.1	281	282	25	26	27	157	158	159
iPS:480529	1G9.1	285	286	31	32	33	163	164	165
iPS:480533	6E12.1	289	290	37	38	39	169	170	171
iPS:480548	9G5.1	293	294	43	44	45	175	176	177
iPS:480551	5A12.1	297	298	49	50	51	181	182	183
iPS:480555	6B11.1	301	302	55	56	57	187	188	189
iPS:480558	8C8.1	305	306	61	62	63	193	194	195
iPS:480561	8G12.1	309	310	67	68	69	199	200	201
iPS:480572	9D3.1_LC1	313	314	73	74	75	205	206	207
iPS:480573	9D3.1_LC2	317	318	79	80	81	211	212	213
iPS:481500	6C9.1	321	322	85	86	87	217	218	219
iPS:481501	4E2.1	325	326	91	92	93	223	224	225
iPS:481983	3D5.1	329	330	97	98	99	229	230	231
iPS:481984	5D11.1	333	334	103	104	105	235	236	237
iPS:481989	1H1.1	337	338	109	110	111	241	242	243
iPS:480570	9E8.1	341	342	115	116	117	247	248	249
iPS:480538	2B6.1	345	346	121	122	123	253	254	255
iPS:480569	1D2.1	349	350	127	128	129	259	260	261

Иллюстративные переменные области легкой цепи и переменные области тяжелой цепи: Нуклеотидные ("NA") и аминокислотные ("AA") последовательности

iPS:480496	17B3.1	NA	GACATCCAGATGACCCAGTCTC CATCTTCCGTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTT GTCGGGCGAGTCAGGGTATTAG CGACTGGTTAGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA GCTCCTGATCTTTGCTGCATCCA GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCC AGGTTCAAGCGGAGTGAATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATT TTGCAACTTACTATTGTCAACAG GCTAACAGTTTCCCGATCACCTT CGGCCAAGGGACACGACTGGAG ATTCAA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCGTCTGGATTCACCTT CAGTAGTTATGGCATGCACTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG GGGCTGGAGTGGGTGGCAGTT ATATGGTATGATGGAAGTAAT GAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCTGTG TATTACTGTGCGAGACATGACC ACAGTCACTACGGTTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGT CACCGTATCCTCA
			(SEQ ID NO: 1)	(SEQ ID NO: 2)
		AA	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCR ASQGISDWLAWYQQKPKAPKL LIFAASSLQSGVPSRFSGESGTFD TLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPI TFGQGRLEIQ	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC AASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVIWYDGSNEYYSADV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHDHSHYGFYD WGQGTLVTVSS
		(SEQ ID NO: 3)	(SEQ ID NO: 4)	
iPS:480499	15D11.1	NA	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGC CTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGAC AGTCGATCACCATCTCCTGCACT GGAACCAGCAGTGCCGTTGGTG GTCATAACTTTGTCTCCTGGTAC CAACAGTACCCAGGCAAAGCCC CCAAACTCATGATTTATGAGGTC AGTAATCGGCCCTCAGGGTTTC TACTCGCTTCTCTGGCTCCAAGT CTGGCAACACGGCCTCCCTGAC CATCTCTGGGCTCCAGGCTGAG GACGAGGCTGATTACTGCA GCTCTTATACAAGCAGCAGCAC TTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACC	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTG GTCCTGTGCTGGTGAACCCAC AGAGACCCTCACGCTGACCTGC ACCGTCTCTGGGTTCTCACTCA GCAATGCTGAAATGGGTGTGA GCTGGATCCGTCAGCCCCCAGG GAAGGCCCTGGAGTGGCTTGC ACACCTTTTTTCGAATGACGAA AAATCCTACAGCATCTCTGA AGAGCAGGCTCACCATCTCCA AGGACACCTCCAAAAGCCAGG TGGTCTTACCATGACCGACCT GGACCCTGTGGACACAGCCAC CTATTACTGTGCACGGTCGTTT

			AGGCTGACCGTCCTA	AACTGGAACACTACGACTTTGACT ACTGGGGCCAGGGAACCCTGG TCACCGTCTCCTCA
			(SEQ ID NO: 5)	(SEQ ID NO: 6)
		AA	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT SSAVGGHNFVSWYQQYPGKAPK LMIYEVSNRPSGVSTRFSGSKSGN TASLTISGLQAEDEADYYCSSYTS SSTWVFGGGTRLTVL	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCT VSGFSLSNAEMGVSWIRQPPGK ALEWLAHLFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLMTDLDLPVD TATYYCARSFNWNDFDYWGQ GTLVTVSS
			(SEQ ID NO: 7)	(SEQ ID NO: 8)
iPS:480522	4F5.1	NA	GAAATAGTGATGACGCAGTCTC CAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCA GGGAAAGAGCCACCCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAG GAGCAACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAAGCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCGATGGTGCATCC ACCAGGGCCACTGGCATAACAG CCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTC TGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAG ATTTTGCAGTTTATTACTGTGAG CAGTATAATAACTGGCCTACTTT CGGCCCTGGGACCAAAGTGGAT ATCAAA	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCG GGCCAGGACTGGTGAAGCCT TCGGAGACCCTGTCCCTCACCT GCACTGTCTCTGGTGGCTCCAT CAGCAGTGGTAGTTACTACTGG GGCTGGATCCGCCAGCCCCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGATT GGGAGTATCTATTATGGTGGGA ACACCTACTACAACCCGTCCCT CAAGAGTCGAGTCACCATATCC ATAGACACGTCCAAGAACCAG TTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTG TGACCGCCGCAGACACGGCTG TGTATTACTGTGCGGGAGAAGT GCGGAGGGCTTTTGATATCTGG GGCCAAGGGACAATGGTCACC GTCTCTTCA
			(SEQ ID NO: 9)	(SEQ ID NO: 10)
		AA	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVRSNLAWYQQKAGQAPRL LIDGASTRATGITARFSGSGSSTEF TLTISSLQSEDFAVYYCQYNNW PTFGPGTKVDIK	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGGSISSGSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYGGNTYYNPSLKSRL TISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCAGELRRAFDIWGQGMV TVSS
		(SEQ ID NO: 11)	(SEQ ID NO: 12)	
iPS:481499	1A12.1	NA	AATTTTATGCTGACTCAGCCCCA CTCTGTGTCGGAGTCTCCGGGGA AGACGGTAACCATCTCCTGCAC CCGAGCAGTGACAGCATTGCC AGCAACTATGTGAGTGGTACC AGCAGCGCCCGGGCAGTTCCCC CACCCTGTGATCTTTGAGGATA ACCAAAGACCCTCTGGGGTCCC TGATCGGTTCTCTGGCTCCATCG ACAGCTCCTCCA ACTCTGCCTCC CTCACCATCTCTGGACTGAAGCC TGAGGACGAGGCTGACTACTAC TGTCAGTCTTATGATAGCAGCAA TCATGTGGTATTCCGGCGGAGGG ACCAAGCTGACCGTCCTA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCGTCTGGATTACCTT CAGTACTATGGCATGCACTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG GGGCTGGAGTGGGTGGCAGTT ATATGGTATGATGGAAGTAAT AAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCTGTG TATTACTGTGCGAGAGATCATG ACTACGGTGTCTGTACTACTT TGACTACTGGGGCCAGGGAAC

			CCTGGTCACCGTCTCCTCA	
		(SEQ ID NO: 13)	(SEQ ID NO: 14)	
	AA	NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTR SSDSIASNYVQWYQQRPGSSPTTV IFEDNQRPSPGVPDRFSGSIDSSNS ASLTISGLKPEDEADYYCQSYDSS NHVVFGGGTKLTVL	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC AASGFTFSYYGMHWVRQAPGK GLEWVAVIWDGDSNKYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDHDYGVLYYF DYWGQGLTVTVSS	
		(SEQ ID NO: 15)	(SEQ ID NO: 16)	
iPS:480526	6B1.1	NA	TCCTTTGAACTGACACAGCCACC CTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGAC AGACGGCCAGGATCACCTGCTC TGGAGATGCATTGCCAAAGCAA TATGCTTATTGGTACCGCAGAA GCCAGGCCAGGCCCTGTACTG GTAATATATAAAGACAGTGAGA GGCCCTCAGGGATCCATGAGCG ATTCTCTGGCTCCACCTCAGGGA CAACAGTCACGTTGACCATCAG TGGAGTCCAGGCAGAAGACGAG GCTGACTATTACTGTCAATCAAC AGACAGAAGAGGTACTGTGTTT GGCGGAGGGACCAAGTTGACCG TCCTA	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTG GTCCTACGCTGGTGAACCCAC ACAGACCCTCACGCTGACCTGC ACCTTCTCTGGGTTCTCACTCA GCACTAGTGGAGTGGGTGTGG GCTGGATCCGTCAGCCCCCAGG AAAGGCCCTGGAGTGGCTTGC ACTCATTTATTGGAATGATGAT AAGCGCTACAGCCCATCTCTGA AGAGCAGGCTCACCATCACCA AGGACACCTCCAAAAACCAGG TGGTCCTTACAATGACCAACAT GGACCCTGTGGACACAGCCAC ATATTACTGTGCACACAGACAT GGCTACGATAGGATGCGTGAT GCTTTTGATATCTGGGGCCAAG GGACAATGGTCACCGTCTCTTC A
			(SEQ ID NO: 17)	(SEQ ID NO: 18)
		AA	SFELTQPPSVSVSPQTARITCSGD ALPKQYAYWYRQKPGQAPVLVI YKDSERPSGIHERFSGSTSGTTVTL TISGVQAEDEADYYCQSTDRRGT VFGGGTKLTVL	QITLKESGPTLVKPTQLTLTCTF SGFSLSTSGVGVGWIRQPPGKAL EWLALIYWNDDKRYSPSLKSRL TITKDTSKNQVVLMTNMDPVD TATYYCAHRHGYDRMRDAFDI WGQGMVTVSS
			(SEQ ID NO: 19)	(SEQ ID NO: 20)
iPS:480529	1G9.1	NA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCC AGACACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGATTTTTAGC AGCAGTTACTTAGCCTGGTACCA GCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTCTGGTGCATC CAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGGTTCACTGGCAGTGGGT CTGGGTCAGACTTCACTCTCACC ATCAGCAGACTGGAGCCTGAGG ATTTTGCAGTGTATTACTGTGAG CAGTATGGTAGCTCATGCAGTTT TGGCCAGGGGACCAAGCTGGAG ATCAAA	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTG GGGCTGAGGTGAAGAAGCCTG GGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTG CAAGGCATCTGGATACACCTTC ACCAGCTACTTTATACACTGGG TGCAGCAGGCCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATGGGAATAA TCAACCCTAGTGGTGGTAGCAC AAGCTACGCACAGAAGTTCCA GGCAGAGTCACCATGACCAG GGACACGTCACGAGTACAGT CTACATGGAGCTTAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCGAGAGATCAGG AGGGAGCAGTGGCTGGTACAG ACTACTACTTCTACGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCAC

				GGTCACCGTCTCCTCA
			(SEQ ID NO: 21)	(SEQ ID NO: 22)
		AA	EIVLTQSPDTLSLSPGERATLSCRA SQIFSSSYLAWYQQKPGQAPRLLI SGASSRATGIPDRFSGSGSDFTL TISRLEPEDFAVYYCQYGSSECSF GQGTKLEIK	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSC KASGYTFTSYFIHWVRQAPGG LEWMGIINPSGGSTSYAQKFGQR VTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDQEGAVAGTDYYF YGMDEVWGQGTITVTVSS
			(SEQ ID NO: 23)	(SEQ ID NO: 24)
IPS:480533	6E12.1	NA	GATATTGTGATGACTCAGTCTCC ACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTG GAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTAC ATAGTCATGGATACAGCTATTTG AATTGGTACCTGCAGAAGCCAG GGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC CATTTGGGTTCTAATCGGGCCTC CGGGGTCCCTGACAGGTTCAAGT GGCAGTGGATCAGGCACAGAAT TTACACTGAGAATCAGCAGAGT GGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGTTCTGCT AACTCCGATCACCCCTCGGCCAA GGGACACGACTGGAGATTAATA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATCACCTT CAGTAGCTATGGCATGCACTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG GGGCTGGAGTGGGTGGCAGTT ATATCATATGATGGAATAATA AATACTATGCAGACTCCGTGA GGGCCGATTACCATCTCCAGA GACAATTCCAAGACCACGCTGT ATCTGCAAATGAACAGCCTGA GACCTGAGGACACGGCTGTGTT TACTGTGCGAGAGATGCCAGT GGGAGCTCCCTCTACCTTGACT ACTGGGGCCAGGGAACCCTGG TCACCGTCTCCTCA
			(SEQ ID NO: 25)	(SEQ ID NO: 26)
		AA	DIVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRS SQSLLHSHGYSYLNWYLQKPGQS PQLLIHLGNSNRASGVPDRFSGSGS GTEFTLRISRVEAEDVGVYYCMQ VLLTPITLGGQTRLEIK	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC AASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGNKYYADSV KGRFTISRDNKTTLYLQMNSLR PEDTAVFYCARDASGSSLYLDY WGQGTITVTVSS
		(SEQ ID NO: 27)	(SEQ ID NO: 28)	
IPS:480548	9G5.1	NA	GATATTGTGATGACTCAGTCTCC ACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTG GAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGC ATAGTCATGGATACAACTATTTG AATTGGTACCTGCAGAAGCCAG GGCAGTCTCCACACCTCCTGATC TATTTGGGTTCTAATCGGGCCTC CGGGGTCCCTGACAGGTTCAAGT GGCAGTGGATCAGGCACAGAAT TTACACTGAAAATCAGCAGAGT GGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGTTCTACA AACTCCGATCACCCCTCGGCCAA GGGACACGACTGGAGATTAATA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATCACCTT CAGTAACTATGGCATGCACTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG GGGCTGGAGTGGGTGGCAGTT ATATCATATGATGGAAGTAA AAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCTGAGGACACGGCTGTG TATTACTGTGCGAGAGATGCCA GTGGGAGCTCCCTCTACTCTGA CTACTGGGGCCAGGGAATCCT GGTCACCGTCTCCTCA
			(SEQ ID NO: 29)	(SEQ ID NO: 30)

		AA	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRS SQSLLHSHGYNYLNWYLQKPGQS PHLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGS GTEFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ VLQTPITLQGQTRLEIK	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC AASGFTFSNYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSKKYYADSVK GRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRA EDTAVYYCARDASGSSLYSDYW GQILVTVSS
			(SEQ ID NO: 31)	(SEQ ID NO: 32)
IPS:480551	5A12.1	NA	GATATTGTGATGACTCAGTCTCC ACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTG GAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC AGGTCTAGTCAGGGCCTCCTGC ATAGTCATGGATACTACTATTG AATTGGTACCTGCAGAAGCCAG GGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTTGGGTTCTAATCGGGCCTC CGGGGTCCCTGACAGGTTCACT GGCAGTGGATCAGGCACAGAAT TTACTGAAAATCAGCAGAGT GGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGTTCTACA AACTCCGATCACCCCTCGGCCAA GGGACACGACTGGAGATTA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTCACCTT CAGTAGCTATGGCATGCACTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG GGGCTGGAGTGGGTGACAGTT ATATCAAAGATGGAAGTTAT AAATACTATGCGGACTCCGTGA AGGGCCGATTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCTGAGGACACGGCTGTG TATTACTGTGCGAGGGATGCCA GTGGGAGCTCCCTCTACTTAGA CTACTGGGGCCAGGGTACCCTG GTCACCGTCTCCTCA
			(SEQ ID NO: 33)	(SEQ ID NO: 34)
		AA	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRS SQGLLHSHGYHYLNWYLQKPGQ SPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSG SGTEFTLKISRVEAEDVGVYYCM QVLQTPITLQGQTRLEIK	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC AASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVTVISKDGSYKYYADSVK GRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRA EDTAVYYCARDASGSSLYLDYW GQGLVTVSS
			(SEQ ID NO: 35)	(SEQ ID NO: 36)
IPS:480555	6B11.1	NA	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACC CTCAGCGTCTGGGACCCCGGG CAGAGGGTCACCATCTTGTTC TGGAAGCAGCTCCAACATCGGA AGAAATACTGTAACACTGGTACC AGCAGCTCCAGGAACGGCCCC CAAACCTCCTCATCTATAGTAATA ATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCC TGACCGATTCTCTGGCTCCAAGT CTGGCACCTCAGTCTCCCTGGCC ATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGG ATGAGGCTGATTACTGTGCA GCATGGGATGACAGCCTGAATG GTGTGGTATTCGGCGGAGGGAC CAAGTTGACCGTCTCA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCGTCTGGATTCACCTT CAGTAGCTATGGCATGCACTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG GGGCTGGAGTGGGTGGCAGTT ATATGGTATGATGGAAGTAAT AAATACCATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAATTCCAAGGACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGT GTATTACTGTGCGGGGACTTT GCTTACTTCTACTACGGTATGG ACGTCTGGGGCCAAGGGACCA CGGTCACCGTCTCCTCA
			(SEQ ID NO: 37)	(SEQ ID NO: 38)
		AA	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGS SSNIGRNTVNWYQQLPGTAPKLLI	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC AASGFTFSSYGMHWVRQAPGK

		YSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSVS LAISGLQSEADYYCAAWDDSL NGVVFGGGTKLTVL	GLEWVAVIWDGNSKNKYHADSV KGRFTISRDNKDTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAGDFAYFYGM VWGQGTTVTVSS
		(SEQ ID NO: 39)	(SEQ ID NO: 40)
iPS:480558	8C8.1	TCCTATGAGCTGACCCAGCCACC CTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGAC AGACGGCCAGGATCACCTGCTC TGGAGATGCTTTGCCAAGGCAA TATACTTATTGGTACCAGCAGAA ACCAGGCCAGGCCCTGTTCTG GTGATATTTAAAGACTGCGA GGCCCTCAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGA CAACAGTCACGTTGACCATCAG TGGAGTCCAGGCAGAAGACGAG GCTGACTATTACTGTCAATCAAC AGACAGAAGTGGTACTGTGTTT GGCGGAGGGACCAAGCTGACCG TCCTA	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTG GTCCTACGCTGGTGAACCCAC ACAGACCCTCAGCTGACCTGC ACCTTCTCTGGGTTCTCACTCA GCACTAGTGGAGTGGGTGTGG GCTGGATCCGTCAGCCCCCAGG AAAGGCCCTGGAGTGGCTTGC ACTCATTTATTGGAATGATGAT AAGCGCTACAGCCCATCTCTGA AGAGCAGGCTCACCATCACCA AGGACACCTCCAAAAACCAGG TGGTCCTTACAATGACCAACAT GGACCCTGTGGACACAGCCAC ATATTACTGTGCACACAGACAT GGCTACGATAGGATGCGTGAT GCTTTTGATATCTGGGGCCAAG GGACAATGGTCACCGTCTCTTC A
		(SEQ ID NO: 41)	(SEQ ID NO: 42)
		SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSG DALPRQYTYWYQKPGQAPVLVI FKDTPARPSGIPERFSGSSGTTVL TISGVQAEDEADYYCQSTDRSGT VFGGGTKLTVL	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTF SGFSLSTSGVGVGWIRQPPGKAL EWLALIYWNDKRYSPSLKSR TITKDTSKNQVVLMTNMDPVD TATYYCAHRHGYDRMRDAFDI WGQGTMTVTVSS
		(SEQ ID NO: 43)	(SEQ ID NO: 44)
iPS:480561	8G12.1	GAAATTGTGATGACCCAGACTC CATTCTCTGTCCGTCACCCCT GGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAAGTCTAGTCAGAGCCTCCTGC ATAGTAGTGAAAGACCTATTT GTATTGGTACCTGCAGAAGCCA GGCCAGCCTCCACAGCTCCTGAT CTATGAAGTTTCCAACCGTTCT CTGGAGTGCCAGATAGGTTTCAG TGGCAGCGGGTCAGGGACAGAT TTCACACTGAAAATCAGCCGGG TGGAGGCTGAGGATGTTGGGGT TTATTTCTGCATGCAAAGTATAC AGCTTCCGTGGACGTTCCGCCA AGGGACCAAGGTGGAATCAAA	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCG GGCCAGGACTGGTGAAGCCT TCCCAGACCCTGTCCCTCACCT GCACTGTCTCTGGTGGCTCCAT CAACAGTGGTGGTTACTACTGG AGCTGGATCCGCCAGCACCCA GGGAAGGCCTGGAGTGGATT GGGTACATCTCTTACAGTGGGA GCACCTACTACAACCGTCCCT CAAGAGTCGAGTTACCATATCA GTAGACACGTCTAAGAACCAG TTCTCCCTGAGGCTGAGCTCTG TGACTGCCGCGGACACGGCCG TGTATTACTGTGCGAGAGAGA GCCCTACGGTGACTACGGCTTT TGATATCTGGGGCCAAGGGAC AAAGGTCACCGTCTCTTCA
		(SEQ ID NO: 45)	(SEQ ID NO: 46)
		EIVMTQTPFSLSVTPGQPASISCKS SQSLLHSSGKTYLYWYLQKPGQP PQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGS	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCT VSGGSINSGGYYSWIRQHPGK GLEWIGYISYSGSTYYNPSLKSR

			GTDFTLKISRVEAEDVGVYFCMQ SIQLPWTFGQGTKVEIK	VTISVDTSKNQFSLRLSSVTAAD TAVYYCARESPTVTTAFDIWGW GTKVTVSS
			(SEQ ID NO: 47)	(SEQ ID NO: 48)
IPS:480572	9D3.1_LC1	NA	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCC ATCCTCCCTGTGTGCATCTGTAG GAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGTGAGTCAGGACATTAAC AGTTATTTAAATTGGTGTGCGCA GAAACCAGGGAAAGTTCCTCAG TTCCTGATCTATAGTGCATCCAA TTTGCAATCTGGAGTCCCATCTC GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACTTTCA GCGGCCTGCAGACTGAATATGT TGCACGTTATTACGGTCAACGG ACTTACAATGCCCTTCCGACGTT CGGCCTAGGGACCAGGGCGGAA ATCAAA	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCG GGCCAGGACTGGTGAAGCCC TCACAGACCCTGTCCCTCACCT GCACTGTCTCTGGTGGCTCCAT CAGCAGTGGTGGTTACGACTG GAGCTGGATCCGCCAGCACCC AGGGAAGGGCCTGGAGTGGAT TGGGAACATTTATTACAGTGGG AGGACCTACTACAACCCGTCCT TCAAGAGTCGAATTACCATATC AGTAGACACGTCTAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGGTCT GTGACTGCCCGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGAGATC GCCCTTATGGAGGTAATTCGGG CTACTACTACGGTATGGACGTC TGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCCCA
			(SEQ ID NO: 49)	(SEQ ID NO: 50)
		AA	DIQLTQSPSSLCASVGDRTITCR VSQDINSYLNWCRQKPGKVPQFLI YSASNLSQGVPSRFSGSGSDFT LTFGLQTEYVARYYQRTYNAL PTFGLGTRAEIK	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCT VSGGSISSGGYDWSWIRQHPGK GLEWIGNIYSGRTYYNPSLRSR ITISVDTSKNQFSLKLRVTAADT AVYYCARDRYPYGGNSGYYYGM DVWGQGTTVTVSP
			(SEQ ID NO: 51)	(SEQ ID NO: 52)
IPS:480573	9D3.1_LC2	NA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCC AGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGACTATTAGC AGCAGCTACTTAGCCTGGTACC AGCAGAGACCTGGCCAGGCTCC CAGGCTCCTTATGTATGGTGCAT CCAACAGGGTCATTGGCATCCC AGTCAGGTTCACTGGCGGTGGG TGTGGGACAGACTTCACTTTCAC CATCAGCAGACTGGATCCTGAA GATTTTGCAGTGTATTACTGTCA GCAGTATGGTAACTCACCCATGT GCAGTTTTGGCCAGGGGACCAA GGTGGAGATCAAA	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCG GGCCAGGACTGGTGAAGCCC TCACAGACCCTGTCCCTCACCT GCACTGTCTCTGGTGGCTCCAT CAGCAGTGGTGGTTACGACTG GAGCTGGATCCGCCAGCACCC AGGGAAGGGCCTGGAGTGGAT TGGGAACATTTATTACAGTGGG AGGACCTACTACAACCCGTCCT TCAAGAGTCGAATTACCATATC AGTAGACACGTCTAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGGTCT GTGACTGCCCGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGAGATC GCCCTTATGGAGGTAATTCGGG CTACTACTACGGTATGGACGTC TGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCCCA
			(SEQ ID NO: 53)	(SEQ ID NO: 54)
		AA	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRA SQTISSSYLAWYQQRPGQAPRL MYGASNRVIGIPVRFSGGCGTDF	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCT VSGGSISSGGYDWSWIRQHPGK GLEWIGNIYSGRTYYNPSLRSR

		TFTISRLDPEDFAVYYCQYGNP MCSFGQGTKVEIK	ITISVDTSKNQFSLKLRSVTAADT AVYYCARDRPYGGNSGYYYGM DVWGQGTTVTVSP
		(SEQ ID NO: 55)	(SEQ ID NO: 56)
iPS:481500	6C9.1	NA GAAATAGTGATGACGCAGTCTC CAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCA GGGAGAGAGCCACCCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAG GAGCAACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCGATGGTGCATCC ACCAGGGCCACTGGCATCACAG CCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTC TGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAG ATTTTGCAGTTTATTACTGTCAG CAGTATAATAACTGGCCTACTTT CGGCCCTGGGACCAAAGTGGAT ATCAA	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCG GGCCAGGACTGGTGAAGCCT TCGGAGACCCTGTCCCTCACCT GCACTGTCTCTGGTGGCTCCAT CAGCAGTAGTAGTTACTATTGG GGCTGGATCCGCCAGCCCCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGATT GGGAGTATCTATTATGGTGGGA ACACCTACTACAACCCGTCCCT CAAGAGTCGAGTCACCATATCC GTAGACACGTCCAAGAACCAG TTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTG TGACCGCCGAGACACGGCTG TGTATTACTGTGCGGGAGA GAACTGCGGAGGGCTTTTGTATCTGG GGCCAAGGGACAATGGTCACC GTCTCTCA
		(SEQ ID NO: 57)	(SEQ ID NO: 58)
	AA EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVRSNLAWYQQKPGQAPRL IDGASTRATGITARFSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQYNNWP TFGPGTKVDIK	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCT VSGGSISSSYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYGGNTYYNPSLKS RV TISVDTSKNQFSLKLRSSVTAADT AVYYCAGELRRAFDIWGQGT M VTVSS	
	(SEQ ID NO: 59)	(SEQ ID NO: 60)	
iPS:481501	4E2.1	NA GAAATAGTGATGACGCAGTCTC CAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCA GGGAAAGAGCCACCCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAG GAGCAACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCGATGGTGCATCC ACCAGGGCCACTGGCATCACAG CCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTC TGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAG ATTTTGCAGTTTATTACTGTCAG CAGTATAATAATTGGCCTACTTT CGGCCCTGGGACCAAAGTGGAT ATCAA	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCG GGCCAGGACTGGTGAAGCCT TCGGAGACCCTGTCCCTCACCT GCACTGTCTCTGGTGGCTCCAT CAGCAGTGGTAGTTACTACTGG GGCTGGATCCGCCAGCCCCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGATT GGGAGTATCTATTATGGTGGGA ACACCTACTACAACCCGTCCCT CAAGAGTCGAGTCACCATATCC GTAGACACGTCCAAGAACCAG TTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTG TGACCGCCGAGACACGGCTG TGTATTACTGTGCGGGAGA GAACTGCGGAGGGCTTTTGTATCTGG GGCCAAGGGACAATGGTCACC GTCTCTCA
		(SEQ ID NO: 61)	(SEQ ID NO: 62)
	AA EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVRSNLAWYQQKPGQAPRL IDGASTRATGITARFSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQYNNWP TFGPGTKVDIK	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCT VSGGSISSSYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYGGNTYYNPSLKS RV TISVDTSKNQFSLKLRSSVTAADT AVYYCAGELRRAFDIWGQGT M	
	(SEQ ID NO: 61)	(SEQ ID NO: 62)	

IPS:481983	3D5.1	NA	(SEQ ID NO: 63)	VTVSS (SEQ ID NO: 64)
			GACATCCAGATGACCCAGTCTC CGTCCTCCCTGTGTGCATCTGTA GGAGACAGATCACCATCTCTT GCCGGGCAAGTCAGGACATTAG AAATGATTTAGGCTGGTATCAG CAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCGCCTGATTTATGTTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT CAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATT TGGGACAGAATTCACCTCACA ATCAGCAGCCTGCAGCGTGAAG ATTTTGCAACTTATTACTGTCTA CAGCATAATTTACCCGTGCAG TTTTGGCCAGGGACCAAGCTG GAGATCAA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTCACCT CAGTAGCTTTGGCATGCACTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG GGGCTGGAGTGGGTGGCAATT TTATCATTGATGGAAATAATA AATACTATGCAGACTCCGTGAA GGGCCGATTCACCATCTCCAGA GACAATCCAAGAACACGGTG TATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAGCTGAGGACACGGCTGTGT ATTACTGTGCGAGAGAGGGGG GGTATAACTGGAACACGACTT TGACTACTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCA
			(SEQ ID NO: 65)	(SEQ ID NO: 66)
	AA	DIQMTQSPSSLCASVGDRTVSCR ASQDIRNDLGWYQKPKGKAPKRL IYVASSLQSGVPSRFSGSGFTEFT LTISSLQREDFATYYCLQHNIYPCS FGQGTKLEIK	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC AASGFTFSSFGMHVWRQAPGKG LEWVAISFDGNNKYYADSVKG RFTISRDNKNTVYLMNSLRAE DTAVYYCAREGGYNWNYDFDY WGQGLVTVSS	
		(SEQ ID NO: 67)	(SEQ ID NO: 68)	
	IPS:481984	5D11.1	NA	TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCC TGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGAC AGACAGTCAGGATCACATGTCA AGGAGACAGCCTCAGAACCTAT TATGCAAGCTGGTACCAGCAGA AGCCAGGACAGGCCCTGTACT TGTCATCTATGGTAAAAACATCC GGCCCTCAGGGATCCCAGACCG ATTCTCTGCCTCCAGGTCAGGAA ATACAGCTGCCTTGACCATCACT GGGGCTCAGGCGGAAGATGAGG CTGACTATTACTGTAACCTCCCGG GACAGCAGTGGTGACCATGTGA TATTCGGCGGAGGGACCAAGGT GACCGTCCTA
			(SEQ ID NO: 69)	(SEQ ID NO: 70)
AA		SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQG DSLRTYYASWYQKPGQAPLVI YGKNIRPSGIPDRFSASRSGNTAA LTITGAQAEDEADYYCNSRDSSG DHVIFGGGKVTVL	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCT VSGGSVSSGGDYWSWIRQPPGK GLEWIGYIYYTGSTNYPNLSKSR VTISVDTFKHQFSVNLTSVTAAD TAVYYCARSGVAMARFDYWGQ GTLVTVSS	
		(SEQ ID NO: 71)	(SEQ ID NO: 72)	

IPS:481989	1H1.1	NA	AATTTTATGCTGACTCAGCCCCA CTCTGTGTCGGAGTCTCCGGGGA AGACGGTAACCATCTCCTGCAC CCGCAGCAGTGGCAGCATTGTC AGCAACTATGTGCAGTGGTACC AACAGCGCCCGGGCAGTTCCCC CACCATTGTGATCTATGAGGATA ATCAAAGACCCTCTGGGGTCCCT GATCGGTTCTCTGGCTCCATCGA CAGTCCTCGAACTCTGCCTCCC TCACCATCTCTGGACTGAAGACT GAGGACGAGGCTGACTACTATT GTCAGTCTTATGATAGCAGCAAT CAGGTGTTCCGGCGGAGGGACCA AGCTGACCGTCCTA	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCG GGCCCAGGACTGGTGAAGCCT TCACAGACCCTGTCCCTCATCT GCACTGTCTCTGGTGGCTCCAT CAGCAGTGGTGGCTACCACCTG GAGCTGGATCCCGCCAGCACCC AGGGAAGGGCCTGGAGTGGAT TGGGTACATCTATTACAGTGGG AGCACCTACTACAACCCGTCCT TCAAGAGTCGAGTTACCATATC AGTAGACACGTCTAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACTGCCGCGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAGAGAG ACTACGGTGGTAAAGGGGTAC TTCGATCTCTGGGGCCGTGGCA CCCTGGTCACTGTCTCCTCA
			(SEQ ID NO: 73)	(SEQ ID NO: 74)
		AA	NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTR SSGSIVSNYVQWYQQRPGSSPTIVI YEDNQRPSPGVPDRFSGSIDSSNS ASLTISGLKTEADYYCQSYDSS NQVFGGGTKLTVL	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLICT VSGGSISSGGYHWSWIRQHPGK GLEWIGYIYYSGSTYINPSLKS VTISVDTSKNQFSLKLSVTAAD TAVYYCARETTVVKGYFDLWG RGLTLTVSS
			(SEQ ID NO: 75)	(SEQ ID NO: 76)
IPS:480570	9E8.1	NA	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACC CTCAGCGTCTGGGACCCCGGG CAGAGGGTCACCATCTCTTGTTT TGGAAGCAGTCCAACATCGGA AGTAATTATGTATTCTGGTACCA GCAGTCCCAGGAACGGCCCCC AAACTCCTCATCTTTAGGAATAA TCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCT GACCGATTCTTTGGCTCCAAGTC TGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCA TCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGA TGAGGCTGATTACTGTGCAG CATGGGATGACAGCCTGAGTGG TTGGGTGTTCGGCGGAGGGACC AAGCTGACCGTCCTA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCTGGTAAAGCCT GGGGGTCCCTTAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATCACTTT CAGTTACGCCTGGATGGGCTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGATTGGCCGT ATTAAAAGCAAACTGATGGT GGGACAACAGACTACGCTGCA CCCGTGAAAGGCAGATTACCC ATCTCAAGAGATGATTCAAAA AACACGCTGTATCTGCAAATGA ACAGCCTGAAAACCGAGGACA CAGCCGTGTATTACTGTACCAC AGATGGGGCACTGGCCCCCA CGGCTACTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTACCGTCTCCTCA
			(SEQ ID NO: 77)	(SEQ ID NO: 78)
		AA	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSS SSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLI FRNNQRPSGVPDRFFGSKSGTSAS LAISGLRSEADYYCAA WDDSL SGWVFGGGTKLTVL	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSC AASGFTFSYAWMGWVRQAPGK GLEWIGRIKSKTDGGTTDYAAP VKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCTTDGALAPHGY WGQGLTLTVSS
			(SEQ ID NO: 79)	(SEQ ID NO: 80)
8053 2B6.	1	NA	GAAATAGTGATGACGCAGTCTC CAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCA	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCG GGCCCAGGACTGGTGAAGCCT

IPS:480569	ID2.1		GGGGATAGAGCCACCCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAG AAGCAACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGGTGCATCC ACCAGGGCCACTGGTATCCAG CCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTC TGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAG ATTTTGCAGTTTATTACTGTCAG CAATACACTGACTGGCCACTTT CGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG ATCAAA	TCACAGACCCTGTCCCTCACCT GCACTGTCTCTGGTGGCTCCAT CAGCAGTGGTGGTACTTCTGG AGCTGGATCCGCGCAGCACCCA GGGAAGGGCCTGGAGTGGATT GGGTACATCTATTACAGTGGGA GCACCTACTACAACCCGTCCCT CAAGAGTCGAGTTACCATATCA GTAGACACGTCTAAGAACCAG TTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTG TGACTGCCGCGGACACGGCCG TGTATTACTGTGCGAGATGGGG AGCAGCAGCCGGCTTTGACTAT TGGGGCCAGGGAACCCTGGTC ACCGTCTCCTCA
			(SEQ ID NO: 81)	(SEQ ID NO: 82)
		AA	EIVMTQSPATLSVSPGDRA TLSCR ASQSVRSNLAWYQQKPGQAPRL IYGASTRATGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYTDWPTFGGGTKVEIK	QVQLQESGPGLVKPSQTL SLTCTVSGGSISSGGYFWSWIR QHHPGKGLWIGYIYYSGSTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSVTAADTAVYYCARWGA AAGFDYWGGQGLVTVSS
			(SEQ ID NO: 83)	(SEQ ID NO: 84)
		NA	GATATTGTGATGACTCAGTCTCC ACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTG GAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTAC ATAGTCATGGATACAGCTATTTG AATTGGTACCTGCAGAAGCCAG GGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC CATTTGGGTTCTAATCGGGCCTC CGGGGTCCCTGACAGGTTCA GTTGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTATTGCATGCAAGTTCTGCT AACTCCGATCACCCTCGGCCAA GGGACACGACTGGAGATTA AAA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACCTT CAGTAGCTATGGCATGCACCTGG GTCCGCCAGGCTCCAGCAAG GGGCTGGAGTGGGTGGCAGTT ATATCATATGATGGAAATAATA AATACTATGCAGACTCCGTGAA GGGCCGATTACCATCTCCAGA GACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAGCTGAGGACACGGCTGTGT ATTACTGTGCGAGAGATGCCA GTGGGAGCTCCCTCTACCTTGA CTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTCTCCTCA
			(SEQ ID NO: 85)	(SEQ ID NO: 86)
AA	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRS SQSLLHSHGYSYLNWYLQKPGQS PQLLIHLGSNRASGVPDRFSGSGS GTEFTLRISRVEAEDVGVYYCMQ VLLTPITLGQGTREIK	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC AASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGNKYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDASGSSLYLDY WGQGTLVTVSS		
	(SEQ ID NO: 87)	(SEQ ID NO: 88)		

Иллюстративные нуклеотидные ("NA") и аминокислотные ("AA") последовательности CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3

Иллюстративные нуклеотидные ("NA") и аминокислотные ("AA") последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3

Идентификационный №	Антиген	Тип	CDRL1	CDRL2	CDRL3
iPS:480496	17B3.1	NA	CGGGCGAGTCAGGGTATTAGC GACTGGTTAGCC (SEQ ID NO: 89)	GCTGCATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 90)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCG ATCACC (SEQ ID NO: 91)
		AA	RASQGISDWLA (SEQ ID NO: 92)	AASSLQS (SEQ ID NO: 93)	QQANSFPIT (SEQ ID NO: 94)
iPS:480499	15D11.1	NA	ACTGGAACCAGCAGTGCCGTT GGTGGTCATAACTTTGTCTCC (SEQ ID NO: 95)	GAGGTCAGTAATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 96)	AGCTCTTATACAAGCAGCAGC ACTTGGGTG (SEQ ID NO: 97)
		AA	TGTSSAVGGHNFVS (SEQ ID NO: 98)	EVSNRPS (SEQ ID NO: 99)	SSYSSSTWV (SEQ ID NO: 100)
iPS:480522	4F5.1	NA	AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGG AGCAACTTAGCC (SEQ ID NO: 101)	GGTGCATCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 102)	CAGCAGTATAATAACTGGCCT ACT (SEQ ID NO: 103)
		AA	RASQSVRSNLA (SEQ ID NO: 104)	GASTRAT (SEQ ID NO: 105)	QQYNNWPT (SEQ ID NO: 106)
iPS:481499	1A12.1	NA	ACCCGCAGCAGTGACAGCATT GCCAGCAACTATGTGCAG (SEQ ID NO: 107)	GAGGATAACCAAGACCCTCT (SEQ ID NO: 108)	CAGTCTTATGATAGCAGCAAT CATGTGGTA (SEQ ID NO: 109)
		AA	TRSSDSIASNYVQ (SEQ ID NO: 110)	EDNQRPS (SEQ ID NO: 111)	QSYDSSNHVV (SEQ ID NO: 112)
iPS:480526	6B1.1	NA	TCTGGAGATGCATTGCCAAAG CAATATGCTTAT (SEQ ID NO: 113)	AAAGACAGTGAGAGGCCCTC A (SEQ ID NO: 114)	CAATCAACAGACAGAAGAGG TACTGTG (SEQ ID NO: 115)
		AA	SGDALPKQYAY (SEQ ID NO: 116)	KDSERPS (SEQ ID NO: 117)	QSTDRRGTV (SEQ ID NO: 118)
iPS:480529	1G9.1	NA	AGGGCCAGTCAGATTTTTAGC AGCAGTACTTAGCC (SEQ ID NO: 119)	GGTGCATCCAGCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 120)	CAGCAGTATGGTAGCTCATGC AGT (SEQ ID NO: 121)
		AA	RASQIFSSSYLA (SEQ ID NO: 122)	GASSRAT (SEQ ID NO: 123)	QQYGSSCS (SEQ ID NO: 124)
iPS:480533	6E12.1	NA	AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTA CATAGTCATGGATACAGCTAT TTGAAT (SEQ ID NO: 125)	TTGGGTTCTAATCGGGCCTCC (SEQ ID NO: 126)	ATGCAAGTTCTGCTAACTCCG ATCACC (SEQ ID NO: 127)
		AA	RSSQSLHSHGYSYLN (SEQ ID NO: 128)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 129)	MQVLLTPIT (SEQ ID NO: 130)
iPS:480548	9G5.1	NA	AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTG CATAGTCATGGATACAACTAT TTGAAT (SEQ ID NO: 131)	TTGGGTTCTAATCGGGCCTCC (SEQ ID NO: 132)	ATGCAAGTTCTACAACTCCG ATCACC (SEQ ID NO: 133)
		AA	RSSQSLHSHGYNYLN (SEQ ID NO: 134)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 135)	MQVLQTPIT (SEQ ID NO: 136)
iPS:480551	5A12.1	NA	AGGTCTAGTCAGGGCCTCCTG CATAGTCATGGATACCACTAT TTGAAT (SEQ ID NO: 137)	TTGGGTTCTAATCGGGCCTCC (SEQ ID NO: 138)	ATGCAAGTTCTACAACTCCG ATCACC (SEQ ID NO: 139)
		AA	RSSQGLHSHGYHYLN (SEQ ID NO: 140)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 141)	MQVLQTPIT (SEQ ID NO: 142)
iPS:480555	6B11.1	NA	TCTGGAAGCAGCTCCAACATC GGAAGAAATACTGTAAAC (SEQ ID NO: 143)	AGTAATAATCAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 144)	GCAGCATGGGATGACAGCCTG AATGGTGTGGTA (SEQ ID NO: 145)
		AA	SGSSSNIGRNTVN (SEQ ID NO: 146)	SNNQRPS (SEQ ID NO: 147)	AAWDDSLNGVV (SEQ ID NO: 148)

iPS:480558	8C8.1	NA	TCTGGAGATGCTTTGCCAAGG CAATATACTTAT (SEQ ID NO: 149)	AAAGACACTGCGAGGCCCTCA (SEQ ID NO: 150)	CAATCAACAGACAGAAGTGG TACTGTG (SEQ ID NO: 151)
		AA	SGDALPRQYTY (SEQ ID NO: 152)	KDTARPS (SEQ ID NO: 153)	QSTDRSGTV (SEQ ID NO: 154)
iPS:480561	8G12.1	NA	AAGTCTAGTCAGAGCCTCCTG CATAGTAGTGAAAGACCTAT TTGTAT (SEQ ID NO: 155)	GAAGTTTCCAACCGTTCTCT (SEQ ID NO: 156)	ATGCAAAGTATACAGCTTCCG TGGACG (SEQ ID NO: 157)
		AA	KSSQSLHSSGKTYLY (SEQ ID NO: 158)	EVSNRFS (SEQ ID NO: 159)	MQSIQLPWT (SEQ ID NO: 160)
iPS:480572	9D3.1_L C1	NA	CGGGTGAGTCAGGACATTAAC AGTTATTTAAAT (SEQ ID NO: 161)	AGTGCATCCAATTTGCAATCT (SEQ ID NO: 162)	CAACGGACTTACAATGCCCTT CCGACG (SEQ ID NO: 163)
		AA	RVSQDINSYLN (SEQ ID NO: 164)	SASNLQS (SEQ ID NO: 165)	QRTYNALPT (SEQ ID NO: 166)
iPS:480573	9D3.1_L C2	NA	AGGGCCAGTCAGACTATTAGC AGCAGCTACTTAGCC (SEQ ID NO: 167)	GGTGCATCCAACAGGGTCATT (SEQ ID NO: 168)	CAGCAGTATGGTAACTCACCC ATGTGCAGT (SEQ ID NO: 169)
		AA	RASQTISSSYLA (SEQ ID NO: 170)	GASNRVI (SEQ ID NO: 171)	QQYGNPMS (SEQ ID NO: 172)
iPS:481500	6C9.1	NA	AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGG AGCAACTTAGCC (SEQ ID NO: 173)	GGTGCATCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 174)	CAGCAGTATAATAACTGGCCT ACT (SEQ ID NO: 175)
		AA	RASQSVRSNLA (SEQ ID NO: 176)	GASTRAT (SEQ ID NO: 177)	QQYNNWPT (SEQ ID NO: 178)
iPS:481501	4E2.1	NA	AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGG AGCAACTTAGCC (SEQ ID NO: 179)	GGTGCATCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 180)	CAGCAGTATAATAATTGGCCT ACT (SEQ ID NO: 181)
		AA	RASQSVRSNLA (SEQ ID NO: 182)	GASTRAT (SEQ ID NO: 183)	QQYNNWPT (SEQ ID NO: 184)
iPS:481983	3D5.1	NA	CGGGCAAGTCAGGACATTAG AAATGATTTAGGC (SEQ ID NO: 185)	GTTGCATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 186)	CTACAGCATAATATTTACCCG TGCAGT (SEQ ID NO: 187)
		AA	RASQDIRNDLG (SEQ ID NO: 188)	VASSLQS (SEQ ID NO: 189)	LQHNIYPCS (SEQ ID NO: 190)
iPS:481984	5D11.1	NA	CAAGGAGACAGCCTCAGAAC CTATTATGCAAGC (SEQ ID NO: 191)	GGTAAAAACATCCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 192)	AACTCCCGGACAGCAGTGGT GACCATGTGATA (SEQ ID NO: 193)
		AA	QGDSLRTYYAS (SEQ ID NO: 194)	GKNIRPS (SEQ ID NO: 195)	NSRDSSGDHVI (SEQ ID NO: 196)
iPS:481989	1H1.1	NA	ACCCGCAGCAGTGGCAGCATT GTCAGCAACTATGTGCAG (SEQ ID NO: 197)	GAGGATAATCAAAGACCCTCT (SEQ ID NO: 198)	CAGTCTTATGATAGCAGCAAT CAGGTG (SEQ ID NO: 199)
		AA	TRSSGSIVSNYVQ (SEQ ID NO: 200)	EDNQRPS (SEQ ID NO: 201)	QSYDSSNQV (SEQ ID NO: 202)
iPS:480570	9E8.1	NA	TCTGGAAGCAGCTCCAACATC GGAAGTAATTATGTATTTC (SEQ ID NO: 203)	AGGAATAATCAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 204)	GCAGCATGGGATGACAGCCTG AGTGGTTGGGTG (SEQ ID NO: 205)
		AA	SGSSNIGSNYVF (SEQ ID NO: 206)	RNNQRPS (SEQ ID NO: 207)	AAWDDSLSGWV (SEQ ID NO: 208)
iPS:480538	2B6.1	NA	AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGA AGCAACTTAGCC (SEQ ID NO: 209)	GGTGCATCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 210)	CAGCAATACTGACTGGCCC ACT (SEQ ID NO: 211)
		AA	RASQSVRSNLA (SEQ ID NO: 212)	GASTRAT (SEQ ID NO: 213)	QQYTDWPT (SEQ ID NO: 214)
iPS:480569	1D2.1	NA	AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTA CATAGTCATGGATACAGCTAT TTGAAT (SEQ ID NO: 215)	TTGGGTTCTAATCGGGCCTCC (SEQ ID NO: 216)	ATGCAAGTTCTGCTAACTCCG ATCACC (SEQ ID NO: 217)
		AA	RSSQSLHSHGYSYLN (SEQ ID NO: 218)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 219)	MQVLLTPIT (SEQ ID NO: 220)

Иллюстративные нуклеотидные и аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3

Идентификационный №	Антитело	Тип	CDRH1	CDRH2	CDRH3
iPS:480496	17B3.1	NA	AGTTATGGCATGCAC	GTTATATGGTATGATGGAAGT AATGAATACTATGCAGACTCC GTGAAGGGC	CATGACCACAGTCACTACGGT TTTGACTAC
			(SEQ ID NO: 221)	(SEQ ID NO: 222)	(SEQ ID NO: 223)
		AA	SYGMH	VIWYDGSNEYADSVKG	HDHSHYGFYD
			(SEQ ID NO: 224)	(SEQ ID NO: 225)	(SEQ ID NO: 226)
iPS:480499	15D11.1	NA	AATGCTGAAATGGGTGTGAGC	CACCTTTTTTCGAATGACGAA AAATCCTACAGCACATCTCTG AAGAGC	TCGTTAACTGGAACACGAC TTTGACTAC
			(SEQ ID NO: 227)	(SEQ ID NO: 228)	(SEQ ID NO: 229)
		AA	NAEMGVS	HLFSNDEKSYSTSLKS	SFNWNYDFDY
			(SEQ ID NO: 230)	(SEQ ID NO: 231)	(SEQ ID NO: 232)
iPS:480522	4F5.1	NA	AGTGGTAGTTACTACTGGGGC	AGTATCTATTATGGTGGAAC ACCTACTACAACCCGTCCTC AAGAGT	GAATGCGGAGGGCTTTTGAT ATC
			(SEQ ID NO: 233)	(SEQ ID NO: 234)	(SEQ ID NO: 235)
		AA	SGSYWVG	SIYYGGNTYYNPSLKS	ELRRAFDI
			(SEQ ID NO: 236)	(SEQ ID NO: 237)	(SEQ ID NO: 238)
iPS:481499	1A12.1	NA	TACTATGGCATGCAC	GTTATATGGTATGATGGAAGT AATAAATACTATGCAGACTCC GTGAAGGGC	GATCATGACTACGGTGTCTG TACTACTTTGACTAC
			(SEQ ID NO: 239)	(SEQ ID NO: 240)	(SEQ ID NO: 241)
		AA	YYGMH	VIWYDGSNKYYADSVKG	DHDYGVLYYFDY
			(SEQ ID NO: 242)	(SEQ ID NO: 243)	(SEQ ID NO: 244)
iPS:480526	6B1.1	NA	ACTAGTGGAGTGGGTGTGGGC	CTCATTTATTGGAATGATGAT AAGCGCTACAGCCATCTCTG AAGAGC	AGACATGGCTACGATAGGATG CGTGATGCTTTTGATATC
			(SEQ ID NO: 245)	(SEQ ID NO: 246)	(SEQ ID NO: 247)
		AA	TSGVGVG	LIYWNDKRYSPSLKS	RHGYDRMRDAFDI
			(SEQ ID NO: 248)	(SEQ ID NO: 249)	(SEQ ID NO: 250)
iPS:480529	1G9.1	NA	AGCTACTTTATACAC	ATAATCAACCCTAGTGGTGGT AGCACAAGCTACGCACAGAA GTTCCAGGGC	GATCAGGAGGAGCAGTGGC TGGTACAGACTACTACTTCTA CGGTATGGACGTC
			(SEQ ID NO: 251)	(SEQ ID NO: 252)	(SEQ ID NO: 253)
		AA	SYFIH	IINPSGGSTSYAQKFQG	DQEGAVAGTDYYFYGMVDV
			(SEQ ID NO: 254)	(SEQ ID NO: 255)	(SEQ ID NO: 256)
iPS:480533	6E12.1	NA	AGCTATGGCATGCAC	GTTATATCATATGATGGAAT AATAAATACTATGCAGACTCC GTGAAGGGC	GATGCCAGTGGGAGCTCCCTC TACCTTGACTAC
			(SEQ ID NO: 257)	(SEQ ID NO: 258)	(SEQ ID NO: 259)
		AA	SYGMH	VISYDGNKYYADSVKG	DASGSSLYLDY
			(SEQ ID NO: 260)	(SEQ ID NO: 261)	(SEQ ID NO: 262)
iPS:480548	9G5.1	NA	AACTATGGCATGCAC	GTTATATCATATGATGGAAGT AAAAAATACTATGCAGACTCC GTGAAGGGC	GATGCCAGTGGGAGCTCCCTC TACTCTGACTAC
			(SEQ ID NO: 263)	(SEQ ID NO: 264)	(SEQ ID NO: 265)
		AA	NYGMH	VISYDGSKYYADSVKG	DASGSSLYSDY
			(SEQ ID NO: 266)	(SEQ ID NO: 267)	(SEQ ID NO: 268)

iPS:480551	5A12.1	NA	AGCTATGGCATGCAC	GTTATATCAAAAGATGGAAGT TATAAATACTATGCGGACTCC GTGAAGGGC	GATGCCAGTGGGAGCTCCCTC TACTTAGACTAC
			(SEQ ID NO: 269)	(SEQ ID NO: 270)	(SEQ ID NO: 271)
		AA	SYGMH	VISKDGSYKYYADSVKG	DASGSSLYLDY
			(SEQ ID NO: 272)	(SEQ ID NO: 273)	(SEQ ID NO: 274)
iPS:480555	6B11.1	NA	AGCTATGGCATGCAC	GTTATATGGTATGATGGAAGT AATAAATACTATGCGGACTCC GTGAAGGGC	GACTTTGCTTACTTCTACTACG GTATGGACGTC
			(SEQ ID NO: 275)	(SEQ ID NO: 276)	(SEQ ID NO: 277)
		AA	SYGMH	VIWYDGSNKYHADSVKG	DFAYFYYGMDV
			(SEQ ID NO: 278)	(SEQ ID NO: 279)	(SEQ ID NO: 280)
iPS:480558	8C8.1	NA	ACTAGTGGAGTGGGTGTGGGC	CTCATTATTGGAATGATGAT AAGCGCTACAGCCCATCTCTG AAGAGC	AGACATGGCTACGATAGGATG CGTGATGCTTTTGATATC
			(SEQ ID NO: 281)	(SEQ ID NO: 282)	(SEQ ID NO: 283)
		AA	TSGVGVG	LIYWNDKRYSPSLKS	RHGYDRMRDAFDI
			(SEQ ID NO: 284)	(SEQ ID NO: 285)	(SEQ ID NO: 286)
iPS:480561	8G12.1	NA	AGTGGTGGTTACTACTGGAGC	TACATCTTACAGTGGGAGC ACCTACTACAACCCGTCCTC AAGAGT	GAGAGCCCTACGGTGACTACG GCTTTTGATATC
			(SEQ ID NO: 287)	(SEQ ID NO: 288)	(SEQ ID NO: 289)
		AA	SGGYYS	YISYSGSTYYNPSLKS	ESPTVTAFDI
			(SEQ ID NO: 290)	(SEQ ID NO: 291)	(SEQ ID NO: 292)
iPS:480572	9D3.1_L C1	NA	AGTGGTGGTTACTACTGGAGC	AACATTTATTACAGTGGGAGG ACCTACTACAACCCGTCCTC AAGAGT	GATCGCCCTTATGGAGGTAAT TCCGGCTACTACTACGGTATG GACGTC
			(SEQ ID NO: 293)	(SEQ ID NO: 294)	(SEQ ID NO: 295)
		AA	SGGYDWS	NIYYSGRYYNPSLKS	DRPYGGNSGYYYGMDV
			(SEQ ID NO: 296)	(SEQ ID NO: 297)	(SEQ ID NO: 298)
iPS:480573	9D3.1_L C2	NA	AGTGGTGGTTACTACTGGAGC	AACATTTATTACAGTGGGAGG ACCTACTACAACCCGTCCTC AAGAGT	GATCGCCCTTATGGAGGTAAT TCCGGCTACTACTACGGTATG GACGTC
			(SEQ ID NO: 299)	(SEQ ID NO: 300)	(SEQ ID NO: 301)
		AA	SGGYDWS	NIYYSGRYYNPSLKS	DRPYGGNSGYYYGMDV
			(SEQ ID NO: 302)	(SEQ ID NO: 303)	(SEQ ID NO: 304)
iPS:481500	6C9.1	NA	AGTAGTAGTTACTATTGGGGC	AGTATCTATTATGGTGGGAAC ACCTACTACAACCCGTCCTC AAGAGT	GAATGCGGAGGGCTTTTGAT ATC
			(SEQ ID NO: 305)	(SEQ ID NO: 306)	(SEQ ID NO: 307)
		AA	SSSYWYG	SIYYGGNTYYNPSLKS	ELRRAFDI
			(SEQ ID NO: 308)	(SEQ ID NO: 309)	(SEQ ID NO: 310)
iPS:481501	4E2.1	NA	AGTGGTAGTTACTACTGGGGC	AGTATCTATTATGGTGGGAAC ACCTACTACAACCCGTCCTC AAGAGT	GAATGCGGAGGGCTTTTGAT ATC
			(SEQ ID NO: 311)	(SEQ ID NO: 312)	(SEQ ID NO: 313)
		AA	SGSYWYG	SIYYGGNTYYNPSLKS	ELRRAFDI
			(SEQ ID NO: 314)	(SEQ ID NO: 315)	(SEQ ID NO: 316)
iPS:481983	3D5.1	NA	AGCTTTGGCATGCAC	ATTTTATCATTGATGGAAT AATAAATACTATGCGGACTCC GTGAAGGGC	GAGGGGGGTATAACTGGAA CTACGACTTGACTAC
			(SEQ ID NO: 317)	(SEQ ID NO: 318)	(SEQ ID NO: 319)
		AA	SFGMH	ILSFDGNNKYADSVKG	EGGYNWNYDFDY
			(SEQ ID NO: 320)	(SEQ ID NO: 321)	(SEQ ID NO: 322)
iPS:481984	5D11.1	NA	AGTGGTGGTGACTACTGGAGC	TATATCTATTACTGTTGGGAGC ACCAACTACAACCCGTCCTC AAGAGT	TCGGGTGTAGCAATGGCTCGC TTTGACTAC
			(SEQ ID NO: 323)	(SEQ ID NO: 324)	(SEQ ID NO: 325)
		AA	SGGDYWS	YIYYTGSTNYNPSLKS	SGVAMARFDY
			(SEQ ID NO: 326)	(SEQ ID NO: 327)	(SEQ ID NO: 328)
iPS:481989	1H1.1	NA	AGTGGTGGCTACCACTGGAGC	TACATCTATTACAGTGGGAGC ACCTACTACAACCCGTCCTC AAGAGT	GAGACTACGGTGGTAAAGGG GTACTTCGATCTC
			(SEQ ID NO: 329)	(SEQ ID NO: 330)	(SEQ ID NO: 331)
		AA	SGGYHWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ETTVVKGYFDL
			(SEQ ID NO: 332)	(SEQ ID NO: 333)	(SEQ ID NO: 334)
iPS:480570	9E8.1	NA	TACGCCTGGATGGGC	CGTATTAAGCAAACTGAT GGTGGGACAACAGACTACGCT GCACCCGTGAAAGGC	GATGGGGCACTGGCCCCCAC GGCTAC
			(SEQ ID NO: 335)	(SEQ ID NO: 336)	(SEQ ID NO: 337)
		AA	YAWMG	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG	DGALAPHGY
			(SEQ ID NO: 338)	(SEQ ID NO: 339)	(SEQ ID NO: 340)

IPS:480538	2B6.1	NA	AGTGGTGGTTACTTCTGGAGC	TACATCTATTACAGTGGGAGC ACCTACTACAACCCGTCCTC AAGAGT	TGGGGAGCAGCAGCCGGCTTT GACTAT
			(SEQ ID NO: 341)	(SEQ ID NO: 342)	(SEQ ID NO: 343)
IPS:480569	1D2.1	AA	SGGYFWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	WGAAAGFDY
			(SEQ ID NO: 344)	(SEQ ID NO: 345)	(SEQ ID NO: 346)
IPS:480569	1D2.1	NA	AGCTATGGCATGCAC	GTTATATCATATGATGGAAT AATAAATACTATGCAGACTCC GTGAAGGGC	GATGCCAGTGGGAGCTCCCTC TACCTTGACTAC
			(SEQ ID NO: 347)	(SEQ ID NO: 348)	(SEQ ID NO: 349)
IPS:480569	1D2.1	AA	SYGMH	VISYDGNKYYADSVKG	DASGSSLYLDY
			(SEQ ID NO: 350)	(SEQ ID NO: 351)	(SEQ ID NO: 352)

В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 267, 271, 275, 279, 283, 287, 291, 295, 299, 303, 307, 311, 315, 319, 323, 327, 331, 335, 339, 343, 347, и 351. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 268, 272, 276, 280, 284, 288, 292, 296, 300, 304, 308, 312, 316, 320, 324, 328, 332, 336, 340, 344, 348 и 352. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 267, 271, 275, 279, 283, 287, 291, 295, 299, 303, 307, 311, 315, 319, 323, 327, 331, 335, 339, 343, 347 и 351, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 268, 272, 276, 280, 284, 288, 292, 296, 300, 304, 308, 312, 316, 320, 324, 328, 332, 336, 340, 344, 348 и 352. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат комбинацию вариабельной области легкой цепи и вариабельной области тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 267, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 268; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 271, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 272; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 275, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 276; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 279, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 280; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 283, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 284; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 287, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 288; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 291, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 292; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 295, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 296; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 299, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 300; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 303, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 304; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 307, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 308; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 311, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 312; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 315, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 316; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 319, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 320; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 323, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 324; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 327, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 328; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 331, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 332; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 335, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 336; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 339, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 340; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 343, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 344; вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 347, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 348; и вариабельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 351, и вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 352.

В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат вариабельную область легкой цепи, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 265, 269, 273, 277, 281, 285, 289, 293, 297, 301, 305, 309, 313, 317, 321, 325, 329, 333, 337, 341, 345 и 349. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 266, 270, 274, 278, 282, 286, 290, 294, 298, 302, 306, 310, 314, 318, 322, 326, 330, 334, 338, 342, 346 и 350. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат вариабельную область легкой цепи, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 265, 269, 273, 277, 281, 285, 289, 293, 297, 301, 305, 309, 313, 317, 321, 325, 329, 333, 337, 341, 345 и 349, и вариабельную область тяжелой цепи, кодируемую полинуклеотидной последова-

ленных в табл. 3, за исключением того, что один или оба домена отличаются от последовательности, указанной в табл. только по 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотным остаткам, где каждое такое отличие последовательности независимо представляет собой единичную аминокислотную делецию, вставку или замену, при этом делеции, вставки и/или замены приводят к не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотным изменениям относительно последовательностей переменного домена, указанных в табл. 3. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок содержит последовательность переменной области из табл. 3, но с удаленным N-концевым метионином. Другие антигенсвязывающие белки также содержат переменный домен легкой цепи и переменный домен тяжелой цепи, как указано в одной из строк для одного из антител, перечисленных в табл. 3, за исключением того, что один или оба домена отличаются от последовательности, указанной в табл., тем, что переменный домен тяжелой цепи и/или переменный домен легкой цепи содержат или состоят из последовательности аминокислот, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотными последовательностями переменного домена тяжелой цепи или с последовательностями переменного домена легкой цепи, как указано в табл. 3.

В другом аспекте антигенсвязывающий белок состоит только из переменного домена легкой цепи или переменного домена тяжелой цепи из антитела, указанного в табл. 3. В еще одном аспекте антигенсвязывающий белок содержит два или более одинаковых переменных доменов тяжелой цепи или два или более одинаковых переменных доменов легкой цепи, из тех, которые перечислены в табл. 3. Такие доменные антитела могут быть слиты или соединены через линкер, как описано более подробно ниже. Доменные антитела также могут быть слиты или соединены с одной или несколькими молекулами, чтобы продлить период полужизни (например, PEG или альбумин).

Другие предусмотренные антигенсвязывающие белки представляют собой варианты антител, образованных комбинацией тяжелой и легкой цепей, показанных в табл. 3, и содержат легкую и/или тяжелую цепи, каждая из которых имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с аминокислотными последовательностями таких цепей. В некоторых случаях такие антитела включают по меньшей мере одну тяжелую цепь и одну легкую цепь, тогда как в других случаях варианты формы содержат две идентичные легкие цепи и две идентичные тяжелые цепи.

Различные комбинации переменных областей тяжелой цепи могут быть объединены с любой из различных комбинаций переменных областей легкой цепи.

В дополнительном варианте осуществления выделенный антигенсвязывающий белок, предусмотренный в данном документе, представляет собой антитело человека, содержащее последовательность, как указано в табл. 3, и относится к типу IgG₁, IgG₂, IgG₃ или IgG₄.

Антигенсвязывающие белки, раскрытые в данном документе, представляют собой полипептиды, в которые привиты, вставлены и/или присоединены одна или несколько CDR. Антигенсвязывающий белок может иметь 1, 2, 3, 4, 5 или 6 CDR. Таким образом антигенсвязывающий белок может иметь, например, одну CDR1 тяжелой цепи ("CDRH1"), и/или одну CDR2 тяжелой цепи ("CDRH2"), и/или одну CDR3 тяжелой цепи ("CDRH3"), и/или одну CDR1 легкой цепи ("CDRL1"), и/или одну CDR2 легкой цепи ("CDRL2"), и/или одну CDR3 легкой цепи ("CDRL3"). Некоторые антигенсвязывающие белки включают в себя как CDRH3, так и CDRL3. Конкретные CDR легкой и тяжелой цепей указаны в табл. 4A и 4B, соответственно.

Определяющие комплементарность области (CDR) и каркасные области (FR) данного антитела могут быть идентифицированы применяя систему, описанную Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991. Определенные антитела, которые раскрыты в данном документе, содержат одну или несколько аминокислотных последовательностей, которые идентичны или имеют существенную идентичность последовательности с аминокислотными последовательностями одной или нескольких CDR, представленных в табл. 4A и 4B. Данные CDR используют систему, описанную Kabat et al. как указано выше.

Структура и свойства CDR в пределах встречающегося в природе антитела были описаны выше. Кратко, в обычном антителе CDR вставлены в каркас переменной области тяжелой и легкой цепей, где они формируют области, ответственные за связывание и распознавание антигена. Переменная область содержит по меньшей мере три CDR тяжелой или легкой цепи, см. выше (Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Public Health Service N.I.H., Bethesda, MD; см. также Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342: 877-883), в пределах области каркаса (обозначенные каркасные области 1-4, FR1, FR2, FR3 и FR4, по Kabat et al., 1991, выше; см. также Chothia and Lesk, 1987, выше). Однако CDR, предложенные в данном документе, могут не только применяться для определения антигенсвязывающего домена структуры обычного антитела, но могут быть включены в множество других полипептидных структур, как описано в данном документе.

В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат CDRL1, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112, 118, 124 и 130. В одном варианте осуществления

антитело или его фрагмент содержат CDRL2, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5, 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125 и 131. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат CDRL3, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126 и 132. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат CDRH1, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184, 190, 196, 202, 208, 214, 220, 226, 232, 238, 244, 250, 256 и 262. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат CDRH2, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179, 185, 191, 197, 203, 209, 215, 221, 227, 233, 239, 245, 251, 257 и 263. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат CDRH3, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180, 186, 192, 198, 204, 210, 216, 222, 228, 234, 240, 246, 252, 258 и 264. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3 соответственно содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137 и SEQ ID NO: 138; SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143 и SEQ ID NO: 144; SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 150; SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 155 и SEQ ID NO: 156; SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161 и SEQ ID NO: 162; SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167 и SEQ ID NO: 168; SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173 и SEQ ID NO: 174; SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179 и SEQ ID NO: 180; SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185 и SEQ ID NO: 186; SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191 и SEQ ID NO: 192; SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197 и SEQ ID NO: 198; SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203 и SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209 и SEQ ID NO: 210; SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 216; SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221 и SEQ ID NO: 222; SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227 и SEQ ID NO: 228; SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233 и SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 239 и SEQ ID NO: 240; SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 244, SEQ ID NO: 245 и SEQ ID NO: 246; SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 251 и SEQ ID NO: 252; SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257 и SEQ ID NO: 258; и SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 263 и SEQ ID NO: 264.

В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3, кодируемые полинуклеотидом. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат CDRL1, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 7, 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79, 85, 91, 97, 103, 109, 115, 121 и 127. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат CDRL2, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2, 8, 14, 20, 26, 32, 38, 44, 50, 56, 62, 68, 74, 80, 86, 92, 98, 104, 110, 116, 122 и 128. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат CDRL3, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111, 117, 123 и 129. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат CDRH1, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181, 187, 193, 199, 205, 211, 217, 223, 229, 235, 241, 247, 253 и 259. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат CDRH2, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182, 188, 194, 200, 206, 212, 218, 224, 230, 236, 242, 248, 254 и 260. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат CDRH3, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183, 189, 195, 201, 207, 213, 219, 225, 231, 237, 243, 249, 255 и 261. В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержат CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где каждая CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3 соответственно кодируется последовательностью, содержащей последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134 и SEQ ID NO: 135; SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 141; SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146 и SEQ ID NO: 147; SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152 и SEQ ID NO: 153; SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 157,

SEQ ID NO: 158 и SEQ ID NO: 159; SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164 и SEQ ID NO: 165; SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 170 и SEQ ID NO: 171; SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176 и SEQ ID NO: 177; SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 182 и SEQ ID NO: 183; SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 188 и SEQ ID NO: 189; SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 194 и SEQ ID NO: 195; SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 200 и SEQ ID NO: 201; SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 207; SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212 и SEQ ID NO: 213; SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218 и SEQ ID NO: 219; SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 224 и SEQ ID NO: 225; SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230 и SEQ ID NO: 231; SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 237; SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 242 и SEQ ID NO: 243; SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 248 и SEQ ID NO: 249; SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 254 и SEQ ID NO: 255; и SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 260 и SEQ ID NO: 261.

В другом аспекте антигенсвязывающий белок включает 1, 2, 3, 4, 5 или 6 вариантных форм CDR, перечисленных в табл. 4А и 4В, каждая из которых имеет по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с последовательностью CDR, приведенной в табл. 4А и 4В. Некоторые антигенсвязывающие белки включают 1, 2, 3, 4, 5 или 6 CDR, перечисленных в табл. 4А и 4В, каждая из которых или все вместе отличаются на не более 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот от CDR, перечисленных в данной таблице.

В различных других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок получают из таких антител. Например, в одном аспекте антигенсвязывающий белок содержит 1, 2, 3, 4, 5 или все 6 CDR, перечисленные в одной из строк для любого конкретного антитела, приведенного в табл. 4А и 4В. В другом аспекте антигенсвязывающий белок включает 1, 2, 3, 4, 5 или 6 вариантных форм CDR, перечисленных в одной из строк для антитела в табл. 4А и 4В, при этом каждая CDR имеет по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с последовательностью CDR, приведенной в табл. 4А и 4В. Некоторые антигенсвязывающие белки включают 1, 2, 3, 4, 5 или 6 CDR, перечисленных в одной из строк таблиц 4А и 4В, каждая из которых отличается на не более 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот от перечисленных в данных таблицах CDR. В другом аспекте антигенсвязывающий белок содержит все 6 CDR, перечисленных в строке таблиц 4А и 4В, и общее количество аминокислотных замен в CDR в совокупности составляет не более 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот.

В еще одном аспекте антигенсвязывающие белки, содержащие CDR и/или вариабельные домены, перечисленные в табл. 3, 4А и 4В, представляют собой моноклональное антитело, химерное антитело, гуманизированное антитело, антитело человека, полиспецифическое антитело или фрагмент антитела вышеизложенного. В другом варианте осуществления фрагмент антитела выделенных антигенсвязывающих белков, предусмотренных в данном документе, представляет собой Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент, Fv-фрагмент, диатело или scFv на основе антитела с последовательностями, перечисленными в табл. 3, 4А и 4В.

В еще одном аспекте выделенный антигенсвязывающий белок, представленный в табл. 3, 4А и 4В, может быть соединен с группой мечения и может конкурировать за связывание с Jagged1 с антигенсвязывающим белком, выбранным из одного из выделенных антигенсвязывающих белков, предусмотренных в данном документе.

В другом варианте осуществления предусмотрены антигенсвязывающие белки, которые конкурируют с одним из иллюстративных антител или функциональных фрагментов, описанных выше, за специфическое связывание с Jagged1 человека (например, SEQ ID NO: 353). Такие антигенсвязывающие белки могут связываться с тем же эпитопом, что и один из описанных в данном документе антигенсвязывающих белков, или с перекрывающимся эпитопом. Ожидается, что антигенсвязывающие белки и фрагменты, которые конкурируют с иллюстративными антигенсвязывающими белками, будут показывать сходные функциональные свойства. Иллюстративные антигенсвязывающие белки и фрагменты включают описанные выше, в том числе содержащие домены вариабельной области и CDR, включенные в табл. 3, 4А и 4В. Таким образом, в качестве конкретного примера, предложенные антигенсвязывающие белки включают в себя те, которые конкурируют с антителом, имеющим:

все 6 CDR, перечисленных для любого антитела, представленного в табл. 4А и 4В; или VH и VL, перечисленные для любого антитела, представленного в табл. 3.

Предусмотренные антигенсвязывающие белки включают моноклональные антитела, которые связываются с Jagged1. Моноклональные антитела могут быть получены с применением любой методики, известной из уровня техники, например, путем иммортализации клеток селезенки, собранных из трансгенного животного после завершения плана иммунизации. Клетки селезенки могут быть иммортализи-

ваны с применением любой методики, известной из уровня техники, например, путем их слияния с клетками миеломы для получения гибридом. Клетки миеломы для применения в гибридома-продуцирующих способах гибридизации, предпочтительно представляют собой клетки которые не продуцируют антитела, обладают высокой эффективностью гибридизации, и имеют нехватку ферментов, которые делают их неспособными расти в определенных селективных средах, которые поддерживают рост только желаемых гибридных клеток (гибридомы). Примеры подходящих линий клеток для применения в гибридизации мышей включают Sp-20, P3-X63/Ag8, P3-X63-Ag8.653, NS1/1.Ag 4 1, Sp210-Ag14, FO, NSO/U, MPC-11, MPC11-X45-GTG 1.7 и S194/5XXO Bul; примеры линий клеток, применяемых в гибридизации крыс, включают R210.RCY3, Y3-Ag 1.2.3, IR983F и 4B210. Другие линии клеток, применяемые для гибридизации клеток, представляют собой U-266, GM1500-GRG2, LICR-LON-HMy2 и UC729-6.

В некоторых случаях линию клеток гибридомы получают посредством иммунизации животного (например, трансгенного животного, имеющего последовательности иммуноглобулина человека) иммуногеном Jagged1; сбора клеток селезенки у иммунизированного животного; гибридизации собранных клеток селезенки с линией клеток миеломы, за счет чего обеспечивается получение клеток гибридомы; образования линий клеток гибридомы из клеток гибридомы и определения линии клеток гибридомы, которая продуцирует антитело, которое связывает полипептид Jagged1. Такие линии клеток гибридомы и моноклональные антитела к Jagged1, продуцируемые ими, представляют собой аспекты настоящей заявки.

Моноклональные антитела, секретируемые линией клеток гибридомы, могут быть очищены с применением любой методики, известной из уровня техники. Гибридомы или mAb могут быть дополнительно подвергнуты скринингу для идентификации mAb с определенными свойствами, такими как способность увеличивать активность Jagged1.

Также предложены химерные и гуманизированные антитела, на основе вышеуказанных последовательностей. Моноклональные антитела для применения в качестве терапевтических средств могут быть модифицированы различными способами перед применением. Одним из примеров является химерное антитело, которое представляет собой антитело, состоящее из сегментов белка из различных антител, которые ковалентно соединены для получения функциональных легких или тяжелых цепей иммуноглобулина или их иммунологически функциональных частей. В целом, как правило, часть тяжелой цепи и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующей последовательности в антителах, полученных из определенного вида или принадлежащих к определенному классу или подклассу антитела, тогда как остальная часть цепи(ей) идентична или гомологична соответствующей последовательности в антителах, полученных из другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антитела. Для способов, относящихся к химерным антителам, см., например, патент США № 4816567; и Morrison et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855, которые включены в данный документ посредством ссылки. Прививание CDR описано, например, в патенте США № 6180370, № 5693762, № 5693761, № 5585089 и № 5530101.

Как правило, целью получения химерного антитела является создание химерной конструкции, в которой количество аминокислот из вида предполагаемых пациентов является максимальным. Одним из примеров является "CDR-привитое" антитело, в котором антитело содержит одну или несколько областей, определяющих комплементарность (CDR), из конкретного вида или принадлежащих определенному классу или подклассу антител, в то время как остальная часть цепи(-ей) антитела является идентичной или гомологичной соответствующей последовательности в антителах, полученных из другого вида или принадлежащих другому классу или подклассу антител. В случае применения на людях вариабельную область или выбранные CDR из антитела грызунов зачастую прививают в антитело человека, заменяя встречающиеся в природе вариабельные области или CDR антитела человека.

Одним из применимых типов химерных антител является "гуманизированное" антитело. Как правило, гуманизированное антитело получают из моноклонального антитела, первоначально происходящего из животного, не являющегося человеком. Некоторые аминокислотные остатки в данном моноклональном антителе, как правило, из участков антитела, которые не распознают антиген, модифицируют так, чтобы они были гомологичными соответствующим остаткам в антителе человека соответствующего изотипа. Гуманизация может проводиться, например, с применением различных способов посредством замены по меньшей мере части вариабельной области грызуна на соответствующие области антитела человека (см., например, патент США № 5585089 и № 5693762; Jones et al., 1986, Nature 321:522-525; Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-27; Verhoeyen et al., 1988, Science 239:1534-1536).

В одном аспекте CDR вариабельных областей легкой и тяжелой цепи антител, предусмотренных в данном документе, прививают в каркасные области (FR) из антител одного или различных филогенетических видов. Например, CDR вариабельных областей тяжелой и легкой цепей V_H1, V_H2, V_H3, V_H4, V_H5, V_H6, V_H7, V_H8, V_H9, V_H10, V_H11, V_H12 и/или V_L1 и V_L2 могут быть привиты в консенсусные FR человека. Для создания консенсусных FR человека, FR из нескольких аминокислотных последовательностей тяжелой цепи или легкой цепи человека могут быть выровнены для идентификации консенсусной аминокислотной последовательности. В других вариантах осуществления FR тяжелой цепи или легкой цепи, раскрытые в данном документе, заменяют на FR из другой тяжелой цепи или легкой цепи. В одном аспекте редкие аминокислоты в FR тяжелой и легкой цепей антител к Jagged1 не заменены, в то время как ос-

тальные аминокислоты FR заменены. "Редкая аминокислота" представляет собой специфическую аминокислоту, которая находится в положении, в котором данная определенная аминокислота обычно не встречается в FR. В качестве альтернативы привитые вариабельные области из одной тяжелой или легкой цепи могут применяться с константной областью, которая отличается от константной области определенной тяжелой или легкой цепи, как описано в данном документе. В других вариантах осуществления привитые вариабельные области являются частью одноцепочечного антитела Fv.

В некоторых вариантах осуществления константные области из отличного от человека вида могут применяться наряду с вариабельной областью(-ями) человека для получения гибридных антител.

Также предусмотрены полностью человеческие антитела к Jagged1. Доступны способы получения полностью человеческих антител, специфических в отношении данного антигена, без воздействия антигена на человека ("полностью человеческое антитело"). Одним конкретным способом, предусмотренным для осуществления получения полностью человеческих антител, является "гуманизация" мышинной гуморальной иммунной системы. Внесение иммуноглобулиновых локусов человека (Ig) в геном мышей, у которых были инактивированы эндогенные гены Ig, является одним из способов получения полностью человеческих моноклональных антител (mAb) в мыше, животном, которое можно иммунизировать любым желаемым антигеном. Применение полностью человеческих антител может минимизировать иммуногенные и аллергические реакции, которые иногда могут быть вызваны введением людям в качестве мышинных терапевтических средств или полученных с помощью мыши mAb.

Полностью человеческие антитела могут быть получены посредством иммунизации трансгенных животных (обычно мышей), которые способны продуцировать репертуар человеческих антител при отсутствии продукции эндогенного иммуноглобулина. Применяемые для этой цели антигены, как правило, содержат шесть или более смежных аминокислот и необязательно конъюгированы с носителем, таким как гаптен. См., например, Jakobovits et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:2551-2555; Jakobovits et al., 1993, Nature 362:255-258; и Bruggermann et al., 1993, Year in Immunol. 7:33. В одном примере такого способа трансгенных животных получают путем нейтрализации эндогенных иммуноглобулиновых локусов мыши, кодирующих тяжелые и легкие цепи иммуноглобулина мыши, и вставки в мышинный геном больших фрагментов геномной ДНК человека, содержащей локусы, которые кодируют белки тяжелых и легких цепей человека. Затем частично модифицированных животных, которые имеют неполный набор локусов иммуноглобулинов человека, подвергают кроссбридингу с целью получения животного, обладающего всеми желаемыми модификациями иммунной системы. После введения иммуногена эти трансгенные животные продуцируют антитела, которые являются иммуноспецифическими к данному иммуногену, но имеют скорее человеческие, а не мышинные аминокислотные последовательности, в том числе вариабельные области. Для дополнительной информации по таким способам см., например WO96/33735 и WO94/02602. Дополнительные способы, относящиеся к применению трансгенных мышей для получения антител человека, описаны в патенте США № 5545807; № 6713610; № 6673986; № 6162963; № 5545807; № 6300129; № 6255458; № 5877397; № 5874299 и № 5545806; в публикациях согласно PCT WO91/10741, WO90/04036 и в EP 546073B1 и EP 546073 A1.

Описанные выше трансгенные мыши, обозначенные в данном документе как мыши "HuMab", содержат минилокус гена иммуноглобулина человека, который кодирует неперестроенные последовательности тяжелых ([мю] и [гамма]) и легкой [каппа] цепей иммуноглобулина человека наряду с направленными мутациями, которые инактивируют эндогенные локусы [мю] и [каппа] цепей (Lonberg et al., 1994, Nature 368:856-859). Соответственно, данные мыши проявляют сниженную экспрессию мышинных IgM или [каппа], и в ответ на иммунизацию, введенные трансгены тяжелой и легкой цепей человека претерпевают переключение класса и соматическую мутацию с образованием высокоаффинных моноклональных антител IgG [каппа] человека (Lonberg et al., выше.; Lonberg and Huszar, 1995, Intern. Rev. Immunol. 13:65-93; Harding and Lonberg, 1995, Ann. N.Y. Acad. Sci. 764:536-546). Получение мышей HuMab описано подробно в Taylor et al., 1992, Nucleic Acids Research 20:6287-6295; Chen et al., 1993, International Immunology 5:647-656; Tuailon et al., 1994, J. Immunol. 152:2912-2920; Lonberg et al., 1994, Nature 368:856-859; Lonberg, 1994, Handbook of Exp. Pharmacology 113:49-101; Taylor et al., 1994, International Immunology 6:579-591; Lonberg and Huszar, 1995, Intern. Rev. Immunol. 13:65-93; Harding and Lonberg, 1995, Ann. N.Y. Acad. Sci. 764:536-546; Fishwild et al., 1996, Nature Biotechnology 14:845-851; указанные выше ссылки включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме для всех целей. См. дополнительно патент США № 5545806; № 5569825; № 5625126; № 5633425; № 5789650; № 5877397; № 5661016; № 5814318; № 5874299; и № 5770429; а также патент США № 5545807; международные публикации № WO 93/1227; WO 92/22646; и WO 92/03918, раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме для всех целей. Технологии, применяемые для получения антител человека в этих трансгенных мышах, описаны также в WO 98/24893 и Mendez et al., 1997, Nature Genetics 15:146-156, которые включены в данный документ посредством ссылки. Например, трансгенные линии мышей HCo7 и HCo12 могут использоваться для получения человеческих моноклональных антител к Jagged1. Дополнительные детали, касающиеся производства человеческих антител с применением трансгенных мышей, приведены ниже.

Применяя гибридную технологию, из трансгенных мышей, таких как описанные выше мыши,

можно получить и отобрать антиген-специфические mAb человека с желаемой специфичностью. Такие антитела могут быть клонированы и экспрессированы с применением подходящего вектора и клетки-хозяина, или данные антитела можно собрать из культивируемых гибридомных клеток.

Полностью человеческие антитела также могут быть получены из библиотек фагового дисплея (как раскрыто в Hoogenboom et al., 1991, J. Mol. Biol. 227:381; и Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222:581). Методики фагового дисплея имитируют иммунную селекцию посредством отображения репертуаров антител на поверхности нитевидного бактериофага и последующей селекции фага посредством их связывания с выбранным антигеном. Одна из таких методик описана в публикации согласно PCT № WO 99/10494 (включенной в данный документ посредством ссылки).

Связывающий белок, взаимодействующий с Jagged1, также может быть вариантом, миметиком, производным или олигомером на основе структуры белков, связывающих антиген Jagged1, имеющих CDR, переменные области и/или полноразмерные цепи, как описано выше.

В одном варианте осуществления, для примера, антигенсвязывающий белок представляет собой вариантную форму раскрытых выше антигенсвязывающих белков. Например, некоторые из антигенсвязывающих белков имеют одну или несколько консервативных аминокислотных замен в одной или нескольких из тяжелых или легких цепей, переменных областей или CDR.

Встречающиеся в природе аминокислоты можно подразделить на классы на основании общих свойств боковой цепи:

- 1) гидрофобные: норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- 2) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- 3) кислотные: Asp, Glu;
- 4) основные: His, Lys, Arg;
- 5) остатки, которые влияют на ориентацию цепи: Gly, Pro; и
- 6) ароматические: Trp, Tyr, Phe.

Консервативные аминокислотные замены могут включать замену члена одного из этих классов другим членом того же класса. Консервативные аминокислотные замены могут охватывать не встречающиеся в природе аминокислотные остатки, которые, как правило, вносят посредством химического пептидного синтеза, а не посредством синтеза в биологических системах. Они включают в себя пептидомиметики и другие обращенные или инвертированные формы аминокислотных компонентов.

Неконсервативные замены могут включать замену члена одного из указанных выше классов членом из другого класса. Такие замещенные остатки могут быть внесены в области антитела, которые гомологичны человеческим антителам, или в негомологичные области молекулы.

При осуществлении таких изменений в соответствии с некоторыми вариантами осуществления можно учитывать индекс гидрофобности аминокислот. Профиль гидрофобности белка рассчитывают посредством присвоения каждой аминокислоте числового значения ("индекс гидрофобности") и затем проведения повторного усреднения этих значений по всей пептидной цепи. Каждой аминокислоте присвоен индекс гидрофобности на основании характеристик ее гидрофобности и заряда. Они составляют: изолейцин (+4,5); валин (+4,2); лейцин (+3,8); фенилаланин (+2,8); цистеин/цистин (+2,5); метионин (+1,9); аланин (+1,8); глицин (-0,4); треонин (-0,7); серин (-0,8); триптофан (-0,9); тирозин (-1,3); пролин (-1,6); гистидин (-3,2); глутамат (-3,5); глутамин (-3,5); аспарат (-3,5); аспарагин (-3,5); лизин (-3,9); и аргинин (-4,5).

Важность профиля гидрофобности в обеспечении биологической функции взаимодействия на белке в данной области техники является очевидной (см., например, Kyte et al., 1982, J. Mol. Biol. 157:105-131). Известно, что некоторые аминокислоты могут быть заменены на другие аминокислоты, обладающие аналогичным индексом или показателем гидрофобности с сохранением аналогичной биологической активности. При внесении изменений, основанных на индексе гидрофобности, в некоторых вариантах осуществления включена замена аминокислот, индексы гидрофобности которых находятся в пределах ± 2 . В некоторых аспектах включены те, которые находятся в пределах ± 1 , а в других аспектах включены те, которые находятся в пределах $\pm 0,5$.

Также из уровня техники известно, что замена подобных аминокислот может быть эффективно осуществлена на основании гидрофильности, в частности, если биологически функциональный белок или пептид, созданный таким образом, предполагается применять в иммунологических вариантах осуществления, как в данном случае. В некоторых вариантах осуществления самая высокая локальная средняя гидрофильность белка, которая обусловлена гидрофильностью смежных с ним аминокислот, коррелирует с его иммуногенностью и антигенсвязывающими свойствами или иммуногенностью, то есть с биологическим свойством данного белка.

Данным аминокислотным остаткам присвоены следующие значения гидрофильности: аргинин (+3,0); лизин (+3,0); аспарат (+3,0 \pm 1); глутамат (+3,0 \pm 1); серин (+0,3); аспарагин (+0,2); глутамин (+0,2); глицин (0); треонин (-0,4); пролин (-0,5 \pm 1); аланин (-0,5); гистидин (-0,5); цистеин (-1,0); метионин (-1,3); валин (-1,5); лейцин (-1,8); изолейцин (-1,8); тирозин (-2,3); фенилаланин (-2,5) и триптофан (-3,4). При внесении изменений, основанных на подобных значениях гидрофильности, в определенных вариантах

осуществления включена замена аминокислот, чьи значения гидрофильности находятся в пределах ± 2 , в других вариантах осуществления включены те, которые находятся в пределах ± 1 , и еще в других вариантах осуществления включены те, которые находятся в пределах $\pm 0,5$. В некоторых случаях на основании гидрофильности также можно идентифицировать эпитопы из первичных аминокислотных последовательностей. Такие области также называют "коровыми областями эпитопа".

Иллюстративные консервативные аминокислотные замены представлены в табл. 5.

Таблица 5

Консервативные аминокислотные замены

Исходные остатки	Иллюстративные замены
Ala	Ser
Arg	Lys
Asn	Gln, His
Asp	Glu
Cys	Ser
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Pro
His	Asn, Gln
Ile	Leu, Val
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu
Met	Leu, Ile
Phe	Met, Leu, Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp, Phe
Val	Ile, Leu

Для специалиста в данной области техники будет нетрудно определить подходящие варианты приведенных в данном документе полипептидов, используя хорошо известные методики. Специалист в данной области техники может определить подходящие участки молекулы, которые можно изменять, не нарушая при этом ее активность, путем нацеливания на участки, которые не считаются важными для активности молекулы. Специалист в данной области техники также сможет определить остатки и части молекул, которые являются консервативными среди сходных полипептидов. В дополнительных вариантах осуществления консервативным аминокислотным заменам без разрушения биологической активности или без неблагоприятного воздействия на структуру полипептида могут быть подвергнуты даже области, которые могут быть важны для биологической активности или для структуры.

Кроме того, специалист в данной области техники может сделать обзор по исследованиям структурно-функциональных свойств, позволяющим идентифицировать остатки в подобных полипептидах, которые являются важными для активности или структуры. С учетом такого сравнения можно предсказать важность аминокислотных остатков в белке, которые соответствуют аминокислотным остаткам, важным для активности или структуры в подобных белках. Специалист в данной области техники может сделать выбор химически подобных аминокислотных замен для таких предсказанных важных аминокислотных остатков.

Специалист в данной области техники также может выполнить анализ 3-мерной структуры и аминокислотной последовательности по отношению к этой структуре в подобных полипептидах. С учетом такой информации специалист в данной области техники может предсказать выравнивание аминокислотных остатков антитела, принимая во внимание его трехмерную структуру. Специалист в данной области техники может принять решение не вносить радикальные изменения в аминокислотные остатки, которые предположительно находятся на поверхности белка, так как такие остатки могут участвовать в важных взаимосвязях с другими молекулами. Кроме того, специалист в данной области техники может создавать тестовые варианты, содержащие одну аминокислотную замену в каждом желаемом аминокислотном остатке. Такие варианты затем подвергаются скринингу с применением анализов активности Jagged1, с получением таким образом информации относительно того, какие аминокислоты могут быть изменены и какие не должны быть изменены. Другими словами, на основе информации, собранной из таких стандартных экспериментов, специалист в данной области техники может легко определить положения аминокислот, в которых следует избегать дополнительных замен, либо по отдельности, либо в комбинации с другими мутациями.

Предсказанию вторичной структуры посвящен ряд научных публикаций. См. Moulton, 1996, *Curr. Opin. in Biotech.* 7:422-427; Chou et al., 1974, *Biochem.* 13:222-245; Chou et al., 1974, *Biochemistry* 113:211-222; Chou et al., 1978, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 47:45-148; Chou et al., 1979, *Ann. Rev. Biochem.* 47:251-276; и Chou et al., 1979, *Biophys. J.* 26:367-384. Кроме того, в настоящее время доступны компьютерные программы, помогающие предсказывать вторичную структуру. Один из способов предсказания вторичной структуры основан на гомологичном моделировании. Например, два полипептида или белка, которые обладают идентичностью последовательности, составляющей более 30% или сходством, составляющим более 40%, могут иметь подобные структурные топологии. Недавний рост базы данных белковых структур (PDB) предоставил расширенные возможности для предсказания вторичной структуры, в том числе предсказания возможного числа вариантов укладки в структуре полипептида или белка. См., Holm et al., 1999, *Nucl. Acid. Res.* 27:244-247. Предполагают (Brenner et al., 1997, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 7:369-376), что существует ограниченное число вариантов укладки в данном полипептиде или белке, и что как только критическое число структур будет установлено, структурные предсказания станут значительно более точными.

Дополнительные способы предсказания вторичной структуры включают "протягивание" (Jones, 1997, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 7:377-387; Sippl et al., 1996, *Structure* 4:15-19), "анализ профиля" (Bowie et al., 1991, *Science* 253:164-170; Gribskov et al., 1990, *Meth. Enzym.* 183:146-159; Gribskov et al., 1987, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 84:4355-4358) и "эволюционное сцепление" (См. Holm, 1999, выше; и Brenner, 1997, выше).

В некоторых вариантах осуществления произведены аминокислотные замены, которые (1) снижают чувствительность к протеолизу, (2) снижают чувствительность к окислению, (3) изменяют аффинность связывания в отношении образования белковых комплексов, (4) изменяют аффинности связывания с лигандами или антигенами и/или (4) придают другие физико-химические или функциональные свойства таким полипептидам или модифицируют их. Например, в встречающейся в природе последовательности может быть произведена одна или несколько аминокислотных замен (в некоторых вариантах осуществления консервативные аминокислотные замены). Замены могут быть сделаны в том участке антитела, который лежит за пределами домена (доменов), образующего межмолекулярные контакты. В таких вариантах осуществления могут быть использованы консервативные аминокислотные замены, которые, по сути, не изменяют структурные характеристики исходной последовательности (например, одна или несколько замен аминокислот, которые не нарушают вторичную структуру, характерную для исходного или нативного антигенсвязывающего белка). Примеры принятых в данной области техники вторичных и третичных структур полипептидов описаны в *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed.), 1984, W. H. New York: Freeman and Company; *Introduction to Protein Structure* (Branden and Tooze, eds.), 1991, New York: Garland Publishing; и Thornton et al., 1991, *Nature* 354:105, которые включены в данный документ посредством ссылки.

Дополнительные предпочтительные варианты антител включают цистеиновые варианты, при этом один или несколько остатков цистеина в исходной или нативной аминокислотной последовательности удалены или заменены другой аминокислотой (например, серином). Цистеиновые варианты полезны, в частности, если антитела должны быть подвергнуты рефолдингу в биологически активную конформацию. Цистеиновые варианты могут содержать меньше остатков цистеина, чем нативное антитело, и, как правило, содержат четное количество для сведения к минимуму взаимодействий, обусловленных неспаренными цистеинами.

Тяжелые и легкие цепи, домены переменных областей и CDR, которые раскрыты, могут использоваться для получения полипептидов, которые содержат антигенсвязывающую область, которая может специфически связываться с Jagged1. Например, одна или несколько CDR могут быть встроены в молекулу (например, полипептид) ковалентно или нековалентно с получением иммуноадгезина. Иммуноадгезин может содержать одну или несколько CDR в виде части более длинной полипептидной цепи, может связываться ковалентной связью CDR с другой полипептидной цепью или может соединять CDR нековалентно. CDR позволяют иммуноадгезину специфически связываться с определенным антигеном, пред-

ставляющим интерес (например, полипептидом Jagged1 или его эпитопом).

Также предлагаются миметики (например, "пептидные миметики" или "пептидомиметики") на основе доменов вариабельной области и CDR, которые предусмотрены в данном документе. Данные аналоги могут представлять собой пептиды, непептиды или комбинации пептидных и непептидных областей. Fauchere, 1986, Adv. Drug Res. 15:29; Veber and Freidinger, 1985, TINS p. 392; и Evans et al., 1987, J. Med. Chem. 30:1229, которые включены в данный документ посредством ссылки для любой цели. Пептидные миметики, которые по структуре похожи на терапевтически полезные пептиды, могут быть использованы для получения подобного терапевтического или профилактического эффекта. Такие соединения зачастую разрабатывают с помощью компьютеризированного молекулярного моделирования. Как правило, пептидомиметики представляют собой белки, которые структурно подобны с антителом, проявляющим необходимую биологическую активность, такую как упомянутая в данном документе способность специфически связывать Jagged1, но у которых одна или несколько пептидных связей необязательно заменены связью, выбранной из $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}-\text{CH}-$ (цис и транс), $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{SO}-$ с помощью способов, хорошо известных из уровня техники. Систематичная замена одной или нескольких аминокислот консенсусной последовательности D-аминокислотой того же типа (например, D-лизином вместо L-лизина) может быть использована в некоторых вариантах осуществления для создания более стабильных белков. Кроме того, пептиды с ограниченной конформационной свободой, содержащие консенсусную последовательность или, по сути, идентичный вариант консенсусной последовательности, могут быть получены способами, известными из уровня техники (Rizo and Gierasch, 1992, Ann. Rev. Biochem. 61:387), включен в данный документ посредством ссылки), например, посредством добавления внутренних цистеиновых остатков, способных образовывать внутримолекулярные дисульфидные мостики, которые циклизуют пептид.

Также предлагаются производные антигенсвязывающих белков, которые описаны в данном документе. Производные антигенсвязывающих белков могут содержать любую молекулу или вещество, которые придают желаемое свойство антителу или фрагменту, такое как увеличенный период полужизни в условиях определенного применения. Производное антигенсвязывающего белка может содержать, например, обнаруживаемый (или метящий) фрагмент (например, радиоактивную, колориметрическую, антигенную или ферментную молекулу, обнаруживаемую гранулу (такую как магнитная или электроплотная (например, золото) гранула) или молекулу, которая связывается с другой молекулой (например, биотин или стрептавидин)), терапевтический или диагностический фрагмент (например, радиоактивный, цитотоксический или фармацевтически активный фрагмент), или молекулу, которая улучшает пригодность данного антитела для определенного применения (например, введение субъекту, такому как человек, или для других применений *in vivo* или *in vitro*). Примеры молекул, которые могут быть использованы для получения производных антигенсвязывающего белка, включают альбумин (например, сывороточный альбумин человека) и полиэтиленгликоль (PEG). Альбумин-связанные или PEG-илированные производные антигенсвязывающих белков могут быть получены с помощью методик, хорошо известных из уровня техники. Некоторые антигенсвязывающие белки включают в себя пегелированный одноцепочечный полипептид, описанный в данном документе. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок конъюгирован или иным образом связан с транстиретином (TTR) или вариантом TTR. TTR или вариант TTR может быть химически модифицирован, например, химическим веществом, выбранным из группы, состоящей из декстрана, поли(н-винилпирролидона), полиэтиленгликолей, гомополимеров пропиленгликоля, сополимеров полипропиленоксида/этиленоксида, полиоксиэтилированных полиолов и поливиниловых спиртов.

Другие производные включают ковалентные или агрегированные конъюгаты белков, связывающих антиген Jagged1, с другими белками или полипептидами, такими как полученные в результате экспрессии рекомбинантных слитых белков, содержащих гетерологичные полипептиды, слитые с N-концом или C-концом белка, связывающего антиген Jagged1. Например, конъюгированный пептид может представлять собой гетерологичный сигнальный (или лидерный) полипептид, например, лидерный пептид альфа-фактора дрожжей, или такой пептид, как эпитопная метка. Слитые белки, содержащие белок, связывающий антиген Jagged1, могут содержать пептиды, добавленные для облегчения очистки или идентификации белка, связывающего антиген Jagged1 (например, поли-His). Белок, связывающий антиген Jagged1, также может быть связан с пептидом FLAG, как описано в Hopp et al., 1988, Bio/Technology 6:1204; и патенте США № 5011912. Пептид FLAG обладает высокой антигенностью и обеспечивает обратимое связывание эпитопа специфическим моноклональным антителом (mAb), обеспечивая быстрое проведение анализа и облегчая очистку экспрессируемого рекомбинантного белка. Реагенты, применимые для получения слитых белков, в которых пептид FLAG слит с данным полипептидом, являются коммерчески доступными (Sigma, Сент-Луис, Миссури).

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок содержит одну или несколько меток. Термин "группа мечения" или "метка" означает любую обнаруживаемую метку. Примеры подходящих групп мечения включают без ограничения радиоизотопы или радионуклиды (например, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), флуоресцентные группы (например, FITC, родамин, люминофоры на основе комплексов лантанидов), ферментные группы (например, пероксидазу хрена, β -галактозидазу,

люциферазу, щелочную фосфатазу), хемилюминесцентные группы, биотинильные группы или заданные полипептидные эпитопы, распознаваемые вторичным репортером (например, парные последовательности лейциновой застежки, сайты связывания для вторичных антител, домены связывания металлов, эпитопные метки). В некоторых вариантах осуществления группу мечения присоединяют к антигенсвязывающему белку с помощью спейсерных "ножек" различной длины для уменьшения возможного стерического несоответствия. Из уровня техники известны и могут применяться, если будет сочтено целесообразным, различные способы мечения белков.

Термин "эффекторная группа" означает любую группу, соединенную с антигенсвязывающим белком, который выполняет функцию цитотоксического средства. Примерами подходящих эффекторных групп являются радиоизотопы или радионуклиды (например, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I). Другие подходящие группы включают в себя токсины, терапевтические группы или химиотерапевтические группы. Примеры подходящих групп включают в себя калихеамицин, ауристатины, гелданамицин и мейтанзин. В некоторых вариантах осуществления эффекторную группу присоединяют к антигенсвязывающему белку с помощью спейсерных "ножек" различной длины для уменьшения возможного стерического несоответствия.

В целом, метки относят к различным классам в зависимости от анализа, в котором их обнаруживают: а) изотопные метки, которые могут представлять собой радиоактивные или тяжелые изотопы; б) магнитные метки (например, магнитные частицы); в) редокс-активные фрагменты; г) оптические красители; ферментные группы (например, пероксидаза хрена, Р-галактозидаза, люцифераза, щелочная фосфатаза); д) биотинилированные группы и е) заданные полипептидные эпитопы, распознаваемые вторичным репортером (например, парные последовательности лейциновой застежки, сайты связывания для вторичных антител, домены связывания металлов, эпитопные метки и т.д.). В некоторых вариантах осуществления группу мечения присоединяют к антигенсвязывающему белку с помощью спейсерных "ножек" различной длины для уменьшения возможного стерического несоответствия. Из уровня техники известны различные способы мечения белков.

Специфические метки включают в себя оптические красители, в том числе, не ограничиваясь лишь этими: хромофоры, люминофоры и флуорофоры, при этом последние являются специфическими во многих случаях. Флуорофоры могут представлять собой либо "низкомолекулярные" флуоресцирующие средства, либо белковые флуоресцирующие средства.

Под "флуоресцентной меткой" понимают любую молекулу, которая может быть обнаружена с помощью присущих ей флуоресцентных свойств. Подходящие флуоресцентные метки включают без ограничения флуоресцеин, родамин, тетраметилродамин, эозин, эритрозин, кумарин, метилкумарины, пирен, малахитовый зеленый, стильбен, Lucifer Yellow, Cascade Blue J, Texas Red, IAEDANS, EDANS, BODIPY FL, LC Red 640, Cy 5, Cy 5.5, LC Red 705, Oregon green, красители Alexa-Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 430, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680), Cascade Blue, Cascade Yellow и R-фикоэритрин (PE) (Molecular Probes, Юджин, Орегон), FITC, родамин и Texas Red (Pierce, Рокфорд, Иллинойс), Cy5, Cy5.5, Cy7 (Amersham Life Science, Питтсбург, Пенсильвания). Подходящие оптические красители, включая флуорофоры, описаны в Molecular Probes Handbook by Richard P. Haugland, специально включенном в данный документ посредством ссылки.

Подходящие белковые флуоресцентные метки также включают без ограничения зеленый флуоресцентный белок, включая GFP из видов Renilla, Ptilosarcus или Aequorea (Chalfie et al., 1994, Science 263:802-805), EGFP (Clontech Labs., Inc., номер доступа в GenBank U55762), синий флуоресцентный белок (BFP, Quantum Biotechnologies, Inc., Квебек, Канада; Stauber, 1998, Biotechnologies 24:462-471; Heim et al., 1996, Curr. Biol. 6:178-182), усиленный желтый флуоресцентный белок (EYFP, Clontech Labs., Inc.), люциферазу (Ichiki et al., 1993, J. Immunol. 150:5408-5417), β -галактозидазу (Nolan et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:2603-2607) и Renilla (WO92/15673, WO95/07463, WO98/14605, WO98/26277, WO99/49019, патенты США № 5292658, № 5418155, № 5683888, № 5741668, № 5777079, № 5804387, № 5874304, № 5876995, № 5925558).

Также предлагаются нуклеиновые кислоты, которые кодируют антигенсвязывающие белки, описанные в данном документе, или их части, включая нуклеиновые кислоты, кодирующие одну или обе цепи антитела, или фрагмент, производное, мутеин или их вариант, полинуклеотиды, кодирующие варибельные области тяжелой цепи или только CDR, полинуклеотиды, подходящие для применения в качестве гибридизационных зондов, праймеров для ПЦР или праймеров для секвенирования для идентификации, анализа, мутации или амплификации полинуклеотида, кодирующего полипептид, антисмысловые нуклеиновые кислоты для ингибирования экспрессии полинуклеотида и комплементарные последовательности всего приведенного выше. Нуклеиновые кислоты могут быть любой длины. Они могут составлять, например, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1000, 1500, 3000, 5000 или более нуклеотидов в длину и/или могут содержать одну или несколько дополнительных последовательностей, например, регуляторных последовательностей, и/или быть частью более длинной нуклеиновой кислоты, например, вектора. Нуклеиновые кислоты могут быть одностранными или двустранными и могут содержать нуклеотиды РНК и/или ДНК, а также их искусст-

венные варианты (например, пептидные нуклеиновые кислоты). Любая переменная область, предложенная в данном документе, может быть присоединена к данным константным областям с образованием полных последовательностей тяжелой и легкой цепи. Тем не менее, следует понимать, что данные последовательности константных областей предлагаются только в качестве конкретных примеров. В некоторых вариантах осуществления последовательности переменной области соединяют с другими последовательностями константной области, известными из уровня техники.

Нуклеиновые кислоты, кодирующие некоторые антигенсвязывающие белки или их части (например, полноразмерное антитело, тяжелую или легкую цепь, переменный домен или CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 или CDRL3) могут быть выделены из В-клеток мышей, которые были иммунизированы Jaged1 или его иммуногенным фрагментом. Нуклеиновая кислота может быть выделена с помощью традиционных процедур, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР). Фаговый дисплей представляет собой еще один пример известной методики, с помощью которой можно получать производные антител и другие антигенсвязывающие белки. В одном из подходов, полипептиды, которые являются компонентами представляющего интерес антигенсвязывающего белка, экспрессируют в любой подходящей рекомбинантной экспрессионной системе и делают возможным сворачивание экспрессированных полипептидов для формирования антигенсвязывающих белков.

В одном аспекте дополнительно предложены нуклеиновые кислоты, которые гибридизируются с другими нуклеиновыми кислотами при определенных условиях гибридизации. Способы гибридизации нуклеиновых кислот хорошо известны из уровня техники. См., например, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6. Как определено в данном документе, в умеренно жестких условиях гибридизации используют раствор для предварительной промывки, содержащий 5x хлорид натрия/цитрат натрия (SSC), 0,5% SDS, 1,0 mM EDTA (pH 8,0), буфер для гибридизации из приблизительно 50% формамида, 6x SSC и температуру гибридизации, составляющую 55°C (или другие подобные растворы для гибридизации, такие как растворы, содержащие приблизительно 50% формамида, при температуре гибридизации, составляющей 42°C), и условия промывки при 60°C в 0,5x SSC, 0,1% SDS. В жестких условиях гибридизации гибридизацию проводят в 6x SSC при 45°C, с последующей одной или несколькими промывками в 0,1x SSC, 0,2% SDS при 68°C. Кроме того, специалист в данной области техники может управлять условиями гибридизации и/или промывки с целью повышения или снижения жесткости гибридизации таким образом, чтобы нуклеиновые кислоты, содержащие нуклеотидные последовательности, которые на по меньшей мере 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичны друг другу, как правило, гибридизовались друг с другом.

Основные параметры, влияющие на выбор условий гибридизации, и руководство для разработки подходящих условий приведены, например, в Sambrook, Fritsch, and Maniatis (2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., выше; и *Current Protocols in Molecular Biology*, 1995, Ausubel et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., разделы 2.10 и 6.3-6.4), и могут быть легко определены специалистами обычной квалификации в данной области техники, исходя, например, из длины и/или нуклеотидного состава нуклеиновой кислоты.

Посредством мутаций в нуклеиновую кислоту могут быть внесены изменения, тем самым приводя к изменениям в аминокислотной последовательности полипептида (например, антитела или производного антитела), которую она кодирует. Мутации могут быть внесены применяя любую методику, известную из уровня техники. В одном варианте осуществления один или несколько определенных аминокислотных остатков изменены с помощью, например, протокола сайт-специфического мутагенеза. В другом варианте осуществления один или несколько случайно выбранных остатков изменены с помощью, например, протокола случайного мутагенеза. Независимо от способа выполнения мутантный полипептид может быть экспрессирован и отобран в результате скрининга по желаемому свойству.

Мутации могут быть введены в нуклеиновую кислоту без существенного изменения биологической активности полипептида, который она кодирует. Например, можно выполнить нуклеотидные замены, приводящие к аминокислотным заменам по несущественным аминокислотным остаткам. В качестве альтернативы одна или несколько мутаций могут быть внесены в нуклеиновую кислоту, что селективно изменяет биологическую активность полипептида, который она кодирует. Например, мутация может количественно или качественно изменять биологическую активность. Примеры количественных изменений включают в себя повышение, снижение или исчезновение активности. Примеры качественных изменений включают в себя изменение антигенной специфичности антитела. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая любой описанный в данном документе антигенсвязывающий белок, может быть подвергнута мутации с целью изменения аминокислотной последовательности, применяя методики молекулярной биологии, общепризнанные в данной области техники.

Другой аспект относится к молекулам нуклеиновой кислоты, которые подходят для применения в качестве праймеров или гибридизационных зондов для обнаружения нуклеотидных последовательностей. Молекула нуклеиновой кислоты может содержать только часть нуклеотидной последовательности, кодирующей полноразмерный полипептид, например, фрагмент, который может быть использован в качестве зонда или праймера, или фрагмент, кодирующий активный участок полипептида.

Зонды, основанные на последовательности нуклеиновой кислоты, могут быть использованы для об-

наружения нуклеиновой кислоты или подобных нуклеиновых кислот, например, транскриптов, кодирующих полипептид. Зонд может содержать группу мечения, например, радиоизотоп, флуоресцентное соединение, фермент или кофактор фермента. Такие зонды могут быть использованы для идентификации клетки, которая экспрессирует данный полипептид.

Другой аспект относится к векторам, содержащим нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептид или его часть (например, фрагмент, содержащий одну или несколько CDR, или один или несколько доменов варибельной области). Примеры векторов включают без ограничения плазмиды, вирусные векторы, неизписанные векторы млекопитающих и экспрессионные векторы, например, рекомбинантные экспрессионные векторы. Рекомбинантные экспрессионные векторы могут содержать нуклеиновую кислоту в форме, подходящей для экспрессии нуклеиновой кислоты в клетке-хозяине. Рекомбинантные экспрессионные векторы содержат одну или несколько регуляторных последовательностей, выбранных на основе клеток-хозяев, подлежащих применению для экспрессии, которая функционально связана с нуклеотидной последовательностью, подлежащей экспрессии. Регуляторные последовательности включают те, которые управляют конститутивной экспрессией нуклеотидной последовательности в клетках-хозяевах многих типов (например, энхансер ранних генов SV40, промотор вируса саркомы Рауса и промотор цитомегаловируса), те, которые управляют экспрессией нуклеотидной последовательности только в некоторых клетках-хозяевах (например, тканеспецифические регуляторные последовательности, см. Voss et al., 1986, Trends Biochem. Sci. 11:287, Maniatis et al., 1987, Science 236:1237, включенный в данный документ посредством ссылки в полном объеме), а также последовательности, которые управляют индуцибельной экспрессией нуклеотидной последовательности в ответ на определенную обработку или условие (например, металлотиониновый промотор в клетках млекопитающих и tet-чувствительный и/или стрептомицин-чувствительный промотор как в прокариотических, так и в эукариотических системах (см. id.)). Специалистам в данной области техники следует принимать во внимание, что конструирование экспрессионного вектора может зависеть от таких факторов, как выбор клетки-хозяина, подлежащей трансформации, уровня экспрессии желаемого белка и т.д. Экспрессионные векторы могут быть введены в клетки-хозяева, чтобы тем самым продуцировать белки или пептиды, в том числе гибридные белки или пептиды, кодируемые нуклеиновыми кислотами, как описано в данном документе.

Другой аспект относится к клеткам-хозяевам, в которые введен рекомбинантный экспрессионный вектор. Клеткой-хозяином может быть любая прокариотическая клетка (например, E.coli) или эукариотическая клетка (например, клетки дрожжей, насекомых или млекопитающих (например, клетки CHO)). Векторная ДНК может быть введена в прокариотические или эукариотические клетки с помощью традиционных методик трансформации или трансфекции. Известно, что для осуществления стабильной трансфекции клеток млекопитающих, в зависимости от применяемых экспрессионного вектора и методики трансфекции, только небольшая часть клеток может интегрировать чужеродную ДНК в свой геном. Для идентификации и отбора этих интегрантов, ген, который кодирует селективируемый маркер (например, устойчивости к антибиотикам), как правило, вводят в клетки-хозяева вместе с представляющим интерес геном. Предпочтительные маркеры селекции включают в себя маркеры, придающие устойчивость к лекарственным средствам, таким как G418, гигромицин и метотрексат. Клетки, стабильно трансфицированные введенной нуклеиновой кислотой, наряду с другими способами могут быть идентифицированы посредством отбора по чувствительности к лекарственному препарату (например, клетки, в которые введен селективируемый маркерный ген, выживут, в то время как другие клетки погибнут).

Также в данном документе предлагаются экспрессионные системы и конструкции в форме плазмид, экспрессионных векторов, кассет транскрипции или экспрессии, которые содержат по меньшей мере один полинуклеотид, описанный выше, а также клетки-хозяева, содержащие такие экспрессионные системы или конструкции.

Антигенсвязывающие белки, предусмотренные в данном документе, могут быть получены посредством любой из множества традиционных методик. Например, белки, связывающие антиген Jagged1, могут быть получены с помощью рекомбинантных экспрессионных систем, с применением любой методики, известной из уровня техники. См., например, *Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses*, Kennet et al. (eds.) Plenum Press, New York (1980); и *Antibodies: A Laboratory Manual*, Harlow и Lane (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1988).

Антигенсвязывающие белки могут экспрессироваться в гибридных клеточных линиях (например, определенные антитела могут экспрессироваться в гибридомах) или в клеточных линиях, отличных от гибридом. Экспрессионные конструкции, кодирующие указанные антитела, могут быть использованы для трансформации клетки-хозяина млекопитающего, насекомого или микробов. Трансформация может быть выполнена с помощью любого известного способа введения полинуклеотидов в клетку-хозяина, в том числе, например, упаковки полинуклеотида в вирус или бактериофаг, и трансдукции клетки-хозяина с помощью данной конструкции в соответствии с процедурами трансфекции, известными из уровня техники, примеры которых приведены в патенте США № 4399216; № 4912040; № 4740461; № 4959455. Оптимальная используемая методика трансформации будет зависеть от того, какой тип клетки-хозяина подлежит трансформации. Способы введения гетерологичных полинуклеотидов в клетки млекопитающих хорошо известны из уровня техники и включают без ограничения декстран-опосредованную транс-

фекцию, осаждение фосфатом кальция, полибрен-опосредованную трансфекцию, слияние протопластов, электропорацию, инкапсуляцию полинуклеотида(ов) в липосомы, смешивание нуклеиновой кислоты с позитивного заряженными липидами, а также непосредственное микроинъектирование ДНК в ядра.

Рекомбинантные экспрессионные конструкции, как правило, содержат молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую полипептид, содержащий одно или несколько из следующего: одну или несколько CDR, предусмотренных в данном документе; константную область легкой цепи; вариабельную область легкой цепи; константную область тяжелой цепи (например, C_{H1}, C_{H2} и/или C_{H3}) и/или другой каркасный участок белка, связывающего антиген Jagged1. Данные нуклеотидные последовательности встраивают в соответствующий экспрессионный вектор с помощью стандартных методик лигирования. В одном варианте осуществления константную область тяжелой или легкой цепи присоединяют к С-концу специфической вариабельной области тяжелой или легкой цепи антитела к Jagged1 и лигируют в экспрессионный вектор. Вектор, как правило, выбирают таким образом, чтобы он был функциональным в определенной применяемой клетке-хозяине (то есть вектор совместим с аппаратом клетки-хозяина, что дает возможность осуществления амплификации и/или экспрессии гена). В некоторых вариантах осуществления применяют векторы, которые задействованы в структурном анализе комплементации фрагментов белка с применением белковых репортеров, таких как дигидрофолатредуктаза (см., например, патент США № 6270964, который включен в данный документ посредством ссылки). Подходящие экспрессионные векторы могут быть приобретены, например, у Invitrogen Life Technologies или BD Biosciences (ранее "Clontech"). Другие подходящие векторы для клонирования и экспрессии антител и фрагментов включают векторы, которые описаны в Bianchi and McGrew, 2003, *Biotech. Biotechnol. Bioeng.* 84:439-44, которая включена в данный документ посредством ссылки. Дополнительные подходящие экспрессионные векторы рассмотрены, например, в *Methods Enzymol.*, vol. 185 (D. V. Goeddel, ed.), 1990, New York: Academic Press.

Как правило, экспрессионные векторы, используемые в любой из клеток-хозяев, содержат последовательности для поддержания плазмид, а также для клонирования и экспрессии экзогенных нуклеотидных последовательностей. Такие последовательности, обобщенно называемые "фланкирующими последовательностями", в некоторых вариантах осуществления, как правило, содержат одну или несколько из следующих нуклеотидных последовательностей: промотор, одну или несколько энхансерных последовательностей, точку начала репликации, последовательность терминации транскрипции, полную интронную последовательность, содержащую донорный и акцепторный участки сплайсинга, последовательность, кодирующую лидерную последовательность для секреции полипептида, участок связывания рибосомы, последовательность полиаденилирования, полилинкерную область для вставки нуклеиновой кислоты, кодирующей предназначенный для экспрессии полипептид, и элемент селективного маркера. Каждая из этих последовательностей рассматривается ниже.

Необязательно вектор может содержать последовательность, кодирующую "метку", т.е. молекулу олигонуклеотида, расположенную на 5' или 3'-конце кодирующей последовательности белка, связывающего антиген Jagged1; олигонуклеотидную последовательность, кодирующую polyHis (такую как hexaHis) или другую "метку" такую как FLAG®, HA (гемаглютинин вируса гриппа) или тус, для которых существуют коммерчески доступные антитела. Данную метку как правило сливают с полипептидом при экспрессии полипептида, и она может служить в качестве средства для аффинной очистки или обнаружения белка, связывающего антиген Jagged1, из клетки-хозяина. Аффинная очистка может быть выполнена, например, посредством колоночной хроматографии с применением антител к данной метке в качестве аффинной матрицы. Необязательно впоследствии метка может быть удалена из очищенного белка, связывающего антиген Jagged1, различными способами, такими как применение определенных пептидаз для расщепления.

Фланкирующие последовательности могут быть гомологичными (то есть из того же вида и/или штамма, что и клетка-хозяин), гетерологичными (то есть из вида, отличного от вида и/или штамма клетки-хозяина), гибридными (то есть комбинация фланкирующих последовательностей больше чем из одного источника), синтетическими или нативными. Следовательно, источником фланкирующей последовательности может быть любой прокариотический или эукариотический организм, любой позвоночный или беспозвоночный организм или любое растение, при условии, что фланкирующая последовательность является функциональной и может быть активирована аппаратом клетки-хозяина.

Фланкирующие последовательности, пригодные для векторов, могут быть получены любым из нескольких способов, хорошо известных из уровня техники. Как правило, фланкирующие последовательности, применяемые в данном изобретении, будут предварительно идентифицированы посредством картирования и/или посредством расщепления рестрикционной эндонуклеазой, и таким образом могут быть выделены из соответствующего тканевого источника с применением подходящих рестрикционных эндонуклеаз. В некоторых случаях может быть известна полная нуклеотидная последовательность фланкирующей последовательности. В данном случае фланкирующая последовательность может быть синтезирована с помощью описанных в данном документе способов для синтеза и клонирования нуклеиновых кислот.

Если известна вся или только часть фланкирующей последовательности, то ее можно получить с

помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или посредством скрининга геномной библиотеки с помощью подходящего зонда, такого как олигонуклеотид и/или фрагмент фланкирующей последовательности из того же или другого вида. Если фланкирующая последовательность не известна, фрагмент ДНК, содержащий фланкирующую последовательность, может быть выделен из более длинной части ДНК, которая может содержать, например, кодирующую последовательность, или даже другой ген или гены. Выделение может быть выполнено посредством расщепления рестрикционной эндонуклеазой с получением надлежащего фрагмента ДНК с последующим выделением с применением очистки на агарозном геле, хроматографии на колонке Qiagen® (Чатсворт, Калифорния) или других способов, известных специалисту в данной области техники. Выбор подходящих ферментов для выполнения данной задачи будет совершенно очевидным специалистам в данной области техники.

Как правило, точка начала репликации представляет собой часть данных прокариотических экспрессионных векторов, приобретенных на коммерческой основе, и такая точка начала способствует амплификации вектора в клетке-хозяине. Если выбранный вектор не содержит точку начала репликации, его можно синтезировать химически на основании известной последовательности и лигировать в вектор. Например, точка начала репликации из плазмиды pBR322 (New England Biolabs, Беверли, Массачусетс) подходит для большинства грамотрицательных бактерий, а для клонирующих векторов в клетках млекопитающих используют различные вирусные точки начала репликации (например, SV40, полиома, аденовирус, вирус везикулярного стоматита (VSV) или папилломавирусы, такие как HPV или BPV). В целом, компонент точки начала репликации необязателен в экспрессионных векторах млекопитающих (например, точку SV40 часто используют только потому, что она также содержит ранний вирусный промотор).

Как правило, последовательность терминации транскрипции расположена в 3'-положении по отношению к концу кодирующей полипептид области и служит для терминации транскрипции. Обычно, последовательность терминации транскрипции в прокариотических клетках представляет собой богатый G-C фрагмент, за которым следует поли-T-последовательность. Хотя данную последовательность легко клонировать из библиотеки или даже приобрести в коммерческих источниках в качестве части вектора, ее также можно легко синтезировать применяя способы синтеза нуклеиновых кислот, приведенные в данном документе.

Ген маркера селекции кодирует белок, необходимый для выживаемости и роста клетки-хозяина, растущей в селективной среде для культивирования. Типичные гены селективных маркеров кодируют белки, которые (a) придают устойчивость к антибиотикам или другим токсинам, например, ампициллину, тетрациклину или канамицину для прокариотических клеток-хозяев; (b) дополняют ауксотрофные недостатки клетки; или (c) снабжают необходимыми питательными веществами, недоступными в сложных средах или средах определенного состава. Конкретными селективируемыми маркерами являются ген устойчивости к канамицину, ген устойчивости к ампициллину и ген устойчивости к тетрациклину. Преимущественно можно также использовать ген устойчивости к неомицину для селекции как в прокариотических, так и в эукариотических клетках-хозяевах.

Для амплификации гена, который будет экспрессирован, могут быть использованы другие селективируемые гены. Амплификация представляет собой процесс, в котором гены, необходимые для продуцирования белка, крайне важного для роста или выживаемости клеток, повторяются последовательно в хромосомах последующих поколений рекомбинантных клеток. Примеры подходящих селективных маркеров для клеток млекопитающих включают дигидрофолатредуктазу (DHFR) и беспромоторные гены тимидинкиназы. Трансформанты клеток млекопитающих выращивают при селекционном давлении, при этом только трансформанты адаптированы к тому, чтобы выжить благодаря наличию селективируемого гена в векторе. Селекционное давление устанавливают посредством культивирования трансформированных клеток в условиях, при которых концентрация средства селекции в среде последовательно увеличивается, тем самым обеспечивая амплификацию как гена селекции, так и ДНК, которая кодирует другой ген, такой как антигенсвязывающий белок, который связывается с полипептидом Jagged1. В результате, из амплифицированной ДНК синтезируется повышенное количество полипептида, такого как антигенсвязывающий белок.

Как правило, сайт связывания рибосомы необходим для инициации трансляции мРНК и характеризуется последовательностью Шайна-Дальгарно (прокариоты) или последовательностью Козак (эукариоты). Как правило, данный элемент расположен в 3'-положении по отношению к промотору и 5'-положении по отношению к кодирующей последовательности полипептида, подлежащего экспрессии.

В некоторых случаях, таких, в которых гликозилирование является желательным в системе экспрессии эукариотической клетки-хозяина, для улучшения гликозилирования или выхода могут быть использованы различные предпоследовательности или пропоследовательности. Например, может быть изменен сайт расщепления пептидазы определенного сигнального пептида или добавлены пропоследовательности, которые также могут оказывать воздействие на гликозилирование. Конечный белковый продукт может иметь, в положении -1 (по отношению к первой аминокислоте зрелого белка), одну или несколько дополнительных аминокислот, характерных для экспрессии, которые могли быть не полностью удалены. Например, конечный белковый продукт может иметь в сайте расщепления пептидазы один или два аминокислотных остатка, присоединенных к аминоконцу. В качестве альтернативы применение не-

которых сайтов ферментативного расщепления может привести к получению слегка укороченной формы необходимого полипептида, если в данной области внутри зрелого полипептида происходит ферментативное расщепление.

Экспрессия и клонирование, как правило, будут предусматривать промотор, который распознается организмом-хозяином и функционально связан с молекулой, кодирующей белок, связывающий антиген Jagged1. Промоторы представляют собой нетранскрибируемые последовательности, расположенные выше стартового кодона (т.е. 5') структурного гена (в общем, в пределах от приблизительно 100 до 1000 п. о.), которые регулируют транскрипцию структурного гена. Условно промоторы группируют в один из двух классов: индуцибельные промоторы и конститутивные промоторы. Индуцибельные промоторы под своим контролем инициируют повышенные уровни транскрипции из ДНК в ответ на некоторое изменение в условиях культивирования, такое как наличие или отсутствие питательного вещества или изменение температуры. С другой стороны, конститутивные промоторы равномерно транскрибируют ген, с которым они функционально связаны, то есть происходит незначительный контроль экспрессии гена или его нет совсем. Хорошо известно большое количество промоторов, распознаваемых различными потенциальными клетками-хозяевами. Подходящий промотор функционально связан с ДНК, кодирующей тяжелую цепь или легкую цепь, содержащую белок, связывающий антиген Jagged1, посредством удаления промотора из исходной ДНК с помощью расщепления ферментом рестрикции и вставки необходимой последовательности промотора в вектор.

Подходящие промоторы для применения с дрожжевыми клетками-хозяевами также хорошо известны из уровня техники. Дрожжевые энхансеры предпочтительно применяют с дрожжевыми промоторами. Подходящие промоторы для применения с клетками-хозяевами млекопитающих хорошо известны и включают без ограничения промоторы, полученные из геномов вирусов, таких как вирус полиомы, вирус оспы кур, аденовирус (такой как аденовирус 2), вирус папилломы крупного рогатого скота, вирус саркомы птиц, цитомегаловирус, ретровирусы, вирус гепатита В и вирус обезьян 40 (SV40). Другие подходящие промоторы млекопитающих включают гетерологичные промоторы млекопитающих, например, промоторы теплового шока и промотор актина.

Энхансерная последовательность может быть вставлена в вектор для увеличения транскрипции ДНК, кодирующей легкую цепь или тяжелую цепь, содержащую белок, связывающий антиген Jagged1. Энхансеры представляют собой цис-действующие элементы ДНК, длиной обычно приблизительно 10-300 п. о., которые воздействуют на промотор для повышения транскрипции. Энхансеры являются относительно независимыми от ориентации и положения, поскольку обнаруживаются в положениях в направлении как 5', так и 3' по отношению к транскрипционной единице. Известно несколько энхансерных последовательностей, доступных из генов млекопитающих (например, глобин, эластаза, альбумин, альфа-фетопротейн и инсулин). Тем не менее, как правило, применяют энхансер из вируса. Известные в данной области техники энхансер SV40, энхансер раннего промотора цитомегаловируса, энхансер полиомы и энхансеры аденовирусов представляют собой типовые элементы, усиливающие активацию эукариотических промоторов. Хотя энхансер может быть расположен в векторе либо в 5'-позиции, либо в 3'-позиции по отношению к кодирующей последовательности, как правило, он расположен в сайте 5' от промотора. Последовательность, кодирующая соответствующую нативную или гетерологичную сигнальную последовательность (лидерную последовательность или сигнальный пептид), может быть встроена в экспрессионный вектор для способствования внеклеточной секреции антитела. Выбор сигнального пептида или лидерной последовательности зависит от типа клеток-хозяев, в которых продуцируется антитело, а гетерологичная сигнальная последовательность может заменить нативную сигнальную последовательность. Примеры сигнальных пептидов, которые являются функциональными в клетках-хозяевах млекопитающих, включают следующее: сигнальную последовательность интерлейкина-7 (IL-7), описанную в патенте США № 4965195; сигнальную последовательность рецептора интерлейкина-2, описанную в Cosman et al., 1984, Nature 312:768; сигнальный пептид рецептора интерлейкина-4, описанный в Европейском патенте № 0367566; сигнальный пептид рецептора интерлейкина-1 типа I, описанный в патенте США № 4968607; сигнальный пептид рецептора интерлейкина-1 типа II, описанный в Европейском патенте № 0460846.

В одном варианте осуществления лидерная последовательность содержит SEQ ID NO: 355

(MDMRVPAQLL GLLLLWLRGA RC),

которая кодируется SEQ ID NO: 356

(atggacatga gactgctgc acagctgctg ggctgctgc tgctgtgct gagaggcgc agatgc).

В другом варианте осуществления лидерная последовательность содержит SEQ ID NO: 357

(MAWALLLLTL LTQGTGWSA),

которая кодируется SEQ ID NO: 358

(atggcctggg ctctgctgct cctcaccctc ctactcagg gcacaggctc ctgggccc).

Предлагаемые экспрессионные векторы могут быть сконструированы из исходного вектора, такого как коммерчески доступный вектор. Такие векторы могут содержать или могут не содержать все желаемые фланкирующие последовательности. Если вектор уже не содержит одну или несколько фланкирующих последовательностей, описанных в данном документе, их можно отдельно получить и лигировать в

вектор. Способы, применяемые для получения каждой из фланкирующих последовательностей, хорошо известны специалисту в данной области техники.

После того, как вектор был сконструирован, а в подходящий сайт вектора была встроена молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая легкую цепь, тяжелую цепь, или легкую цепь и тяжелую цепь, содержащую последовательность белка, связывающего антиген Jagged1, готовый вектор может быть встроен в подходящую клетку-хозяина для амплификации и/или экспрессии полипептида. Трансформация экспрессионного вектора для антигенсвязывающего белка в выбранную клетку-хозяина может быть выполнена с помощью хорошо известных способов, в том числе трансфекции, инфекции, совместного осаждения фосфатом кальция, электропорации, микроинъекции, липофекции, DEAE-декстран опосредованной трансфекции или других известных методик. Выбранный способ будет частично зависеть от типа используемой клетки-хозяина. Такие способы и другие подходящие способы широко известны специалистам в данной области техники и приведены, например, в Sambrook et al., 2001, выше.

При культивировании в подходящих условиях клетка-хозяин синтезирует антигенсвязывающий белок, который впоследствии может быть собран из культуральной среды (если клетка-хозяин секретирует его в среду) или непосредственно из клетки-хозяина, продуцирующей его (если оно не секретируется). Выбор подходящей клетки-хозяина будет зависеть от различных факторов, таких как необходимые уровни экспрессии, полипептидные модификации, желательные или необходимые для активности (такие как гликозилирование или фосфорилирование) и легкость сворачивания в биологически активную молекулу.

Клеточные линии млекопитающих, подходящие для экспрессии в качестве хозяев, хорошо известны из уровня техники и включают без ограничения immortalized клеточные линии из Американской коллекции типовых культур (ATCC), в том числе без ограничения овариальные клетки китайского хомячка (CHO), клетки HeLa, клетки почки новорожденного хомяка (ВНК), клетки почки обезьян (COS), клетки гепатоцеллюлярной карциномы человека (например, Hep G2) и ряд других линий клеток. В некоторых вариантах осуществления линии клеток могут быть выбраны посредством определения того, какие линии клеток обладают высокими уровнями экспрессии и конститутивно продуцируют антигенсвязывающие белки, со свойствами, заключающимися в связывании Jagged1. В другом варианте осуществления может быть выбрана линия клеток из В-лимфоцитарной линии дифференцировки, которая не продуцирует свое собственное антитело, но обладает способностью продуцировать и секретировать гетерологичное антитело.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антигенсвязывающему белку, продуцируемому клеткой, экспрессирующей один или несколько полинуклеотидов, указанных в табл. 2, 3 и 4.

В одном аспекте связывающий Jagged1 белок вводят для длительного лечения. В другом аспекте связывающие белки вводят для краткосрочного лечения.

Также предусмотрены фармацевтические композиции, которые содержат белок, связывающий антиген Jagged1, и могут применяться в любом из профилактических и терапевтических способов, раскрытых в данном документе. В одном варианте осуществления также предусмотрено терапевтически эффективное количество одного или множества антигенсвязывающих белков и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель, солюбилизатор, эмульгирующее вещество, консервант и/или вспомогательное средство. Приемлемые материалы для составления являются нетоксичными для реципиентов в применяемых дозировках и концентрациях.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать материалы для составления для изменения, поддержания или сохранения, например, pH, осмолярности, вязкости, прозрачности, цвета, изотоничности, запаха, стерильности, стабильности, скорости растворения или высвобождения, адсорбции или проникающей способности композиции. В таких вариантах осуществления подходящие материалы для составления включают без ограничения аминокислоты (такие как глицин, глутамин, аспарагин, аргинин или лизин); противомикробные препараты; антиоксиданты (такие как аскорбиновая кислота, сульфит натрия или гидрогенсульфит натрия); буферы (такие как борат, бикарбонат, Tris-HCl, цитраты, фосфаты или другие органические кислоты); объемобразующие средства (такие как маннит или глицин); хелатирующие средства (такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA)); комплексообразующие средства (такие как кофеин, поливинилпирролидон, бета-циклодекстрин или гидроксипропил-бета-циклодекстрин); наполнители; моносахариды; дисахариды и другие углеводы (такие как глюкоза, манноза или декстрины); белки (такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины); красители, ароматизаторы и разбавители; эмульгирующие средства, гидрофильные полимеры (такие как поливинилпирролидон); низкомолекулярные полипептиды; солеобразующие противоионы (такие как натрий); консерванты (такие как хлорид бензалкония, бензойная кислота, салициловая кислота, тимеросал, фенолиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, сорбиновая кислота или перекись водорода); растворители (такие как глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль); сахарные спирты (такие как маннит или сорбит); суспендирующие средства; поверхностно-активные средства или увлажняющие средства (такие как плуроники, PEG, сложные эфиры сорбитана, полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат, тритон, трометамин, лецитин, холестерин, тилоксапал); средства, увеличивающие стабильность (такие как сахароза или сорбит); средства, увеличивающие тоничность (такие как галогениды щелочных металлов, предпочтительно хлорид натрия или калия, маннит, сорбит);

среды-носителя для доставки; разбавители; вспомогательные вещества и/или фармацевтические вспомогательные средства. REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Edition, (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company предоставляет дополнительные подробности и варианты подходящих средств, которые могут быть включены в фармацевтические композиции.

В некоторых вариантах осуществления оптимальная фармацевтическая композиция будет определена специалистом в данной области техники в зависимости, например, от способа введения, формата доставки и желаемой дозы. См., например, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, выше. В некоторых вариантах осуществления такие композиции могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость клиренса раскрытых антигенсвязывающим белков *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления первичные среда-носитель или носитель в фармацевтической композиции могут быть либо водными, либо неводными по своей природе. Например, подходящие среда-носитель или носитель могут представлять собой воду для инъекций или физиологический солевой раствор. В некоторых вариантах осуществления композиции на основе белка, связывающего антиген Jagged1, могут быть получены для хранения посредством смешивания выбранной композиции, обладающей необходимой степенью чистоты, с необходимыми средствами для составления (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, выше) в виде лиофилизированной таблетки или водного раствора. Дополнительно, в некоторых вариантах осуществления белок, связывающий антиген Jagged1, может быть составлен в виде лиофилизата с применением соответствующих вспомогательных веществ, таких как сахара.

Фармацевтические композиции могут быть выбраны для парентеральной доставки. В качестве альтернативы композиции могут быть выбраны для ингаляции или для доставки через пищеварительный тракт, например, перорально. Приготовление таких фармацевтически приемлемых композиций находится в пределах компетентности в данной области техники.

Компоненты состава присутствуют предпочтительно в концентрациях, которые приемлемы для места введения. В некоторых вариантах осуществления буферы применяют для поддержания композиции при физиологическом pH или при слегка более низком значении pH, как правило, pH в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 8.

Если предполагается парентеральное введение, терапевтические композиции могут быть представлены в виде апиrogenного приемлемого для парентерального введения водного раствора, содержащего необходимый белок, связывающий антиген Jagged1 человека, в фармацевтически приемлемой среде-носителе. В частности, подходящей средой-носителем для парентеральной инъекции является стерильная дистиллированная вода, в которой белок, связывающий антиген Jagged1, составлен в виде стерильного изотонического раствора, который хранится должным образом. В некоторых вариантах осуществления препарат может включать состав на основе желаемой молекулы со средством, таким как инъецируемые микросферы, биоразлагаемые частицы, полимерные соединения (такие как полимолочная кислота или полигликолевая кислота), гранулы или липосомы, которые могут обеспечивать контролируемое или замедленное высвобождение продукта, который может быть доставлен посредством инъекции вещества замедленного всасывания. В некоторых вариантах осуществления также может быть использована гиалуроновая кислота, обладающая эффектом обеспечения пролонгированного пребывания в кровотоке. В некоторых вариантах осуществления для доставки необходимого антигенсвязывающего белка могут применяться имплантируемые устройства доставки лекарственных средств.

Некоторые фармацевтические композиции составляют для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления белки, связывающие антиген Jagged1, составлены в виде сухого порошка, подходящего для ингаляции. В конкретных вариантах осуществления растворы белка, связывающего антиген Jagged1, для ингаляции также могут быть составлены с пропеллентом для доставки в виде аэрозоля. В некоторых вариантах осуществления растворы могут быть распылены. Ингаляционное введение и способы составления дополнительно описаны в международной патентной заявке № PCT/US 94/001875, которая включена посредством ссылки и описывает ингаляционную доставку химически модифицированных белков. Некоторые композиции могут быть введены перорально. Белки, связывающие антиген Jagged1, которые вводятся таким образом, могут быть составлены с или без носителей, которые обычно применяются в составлении твердых лекарственных форм, таких как таблетки и капсулы. В некоторых вариантах осуществления капсула может быть разработана для высвобождения активной части состава в точке желудочно-кишечного тракта, в которой биологическая доступность максимальна, а пресистемное разрушение минимально. Дополнительные средства могут быть включены для облегчения всасывания белка, связывающего антиген Jagged1. Также могут применяться разбавители, ароматизаторы, легкоплавкие воски, растительные масла, скользящие вещества, суспендирующие вещества, вещества для улучшения распадаемости таблеток и связывающие вещества.

Некоторые фармацевтические композиции содержат эффективное количество одного или множества белков, связывающих антиген Jagged1, в смеси с нетоксичными вспомогательными веществами, которые являются подходящими для изготовления таблеток. Растворы могут быть получены в виде разовой дозы посредством растворения таблеток в стерильной воде или другой подходящей среде-носителе. Подходящие вспомогательные вещества включают без ограничения инертные разбавители, такие как карбо-

нат кальция, карбонат или бикарбонат натрия, лактоза или фосфат кальция; или связывающие средства, такие как крахмал, желатин или аравийская камедь; или смазывающие средства, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк.

Специалистам в данной области техники будут очевидны дополнительные фармацевтические композиции, в том числе составы, включающие белки, связывающие Jagged1, в виде составов, обеспечивающих замедленную или контролируруемую доставку. Также специалистам в данной области техники известны методики составления ряда других составов с замедленной или контролируемой доставкой, таких как липосомные носители, биоразлагаемые микрочастицы или пористые гранулы и инъекции вещества замедленного всасывания. См., например, международную патентную заявку № PCT/US 93/00829, которая включена посредством ссылки и описывает контролируемое высвобождение пористых полимерных микрочастиц для доставки фармацевтических композиций. Препараты с замедленным высвобождением могут включать в себя полупроницаемые полимерные матрицы в виде формованных изделий, например, пленок или микрокапсул. Матрицы с замедленным высвобождением могут включать сложные полиэфиры, гидрогели, полилактиды (раскрытые в патенте США № 3773919 и публикации заявки на европейский патент EP № 058481, каждый из которых включен посредством ссылки), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата (Sidman et al., 1983, Biopolymers 2:547-556), поли(2-гидроксиэтилметакрилат) (Langer et al., 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277 и Langer, 1982, Chem. Tech. 12:98-105), этиленвинилацетат (Langer et al., 1981, см. выше) или поли-D(-)-3-гидроксимасляную кислоту (публикация заявки на европейский патент EP № 133988). Композиции с замедленным высвобождением могут также включать липосомы, которые могут быть получены любым из нескольких способов, известных из уровня техники. См., например, Eppstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 82:3688-3692; публикации заявок на европейский патент №№ EP 036676; EP 088046 и EP 143949, включенные посредством ссылки.

Фармацевтические композиции, применяемые для введения *in vivo*, как правило, предлагаются в виде стерильных препаратов. Стерилизация может быть достигнута посредством фильтрации с помощью стерильных фильтрационных мембран. Если композиция лиофилизирована, стерилизация с помощью данного способа может быть выполнена либо до лиофилизации и восстановления, либо после них. Композиции для парентерального введения могут храниться в лиофилизованной форме или в растворе. В целом, как правило, парентеральные композиции помещают в контейнер, имеющий стерильное входное отверстие, например, пакет для внутривенного раствора или флакон, с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных инъекций.

В некоторых составах, антигенсвязывающий белок имеет концентрацию, составляющую по меньшей мере 10 мг/мл, 20 мг/мл, 30 мг/мл, 40 мг/мл, 50 мг/мл, 60 мг/мл, 70 мг/мл, 80 мг/мл, 90 мг/мл, 100 мг/мл или 150 мг/мл. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит антигенсвязывающий белок, буфер и полисорбат. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит антигенсвязывающий белок, буфер, сахарозу и полисорбат. Примером фармацевтической композиции является композиция, содержащая 50-100 мг/мл антигенсвязывающего белка, 5-20 мМ ацетата натрия, 5-10% вес./об. сахарозы и 0,002-0,008% вес./об. полисорбата. Некоторые композиции, например, содержат 65-75 мг/мл антигенсвязывающего белка в 9-11 мМ натрий-ацетатного буфера, 8-10% вес./об. сахарозы и 0,005-0,006% вес./об. полисорбата. В некоторых таких составах pH находится в диапазоне 4,5-6. Другие составы имеют pH, составляющий 5,0-5,5 (например, pH, составляющий 5,0, 5,2 или 5,4).

После того, как фармацевтическая композиция была составлена, ее можно хранить в стерильных флаконах в виде раствора, суспензии, геля, эмульсии, твердого вещества, кристалла либо в виде обезвоженного или лиофилизованного порошка. Такие составы можно хранить либо в готовой к применению форме, либо в форме (например, лиофилизованные), которую восстанавливают перед введением. Также предлагаются наборы для производства формы для однократного введения дозы. Некоторые наборы содержат первый контейнер, содержащий сухой белок, и второй контейнер, содержащий водный состав. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены наборы, содержащие одно- и многокамерные предварительно заполненные шприцы (например, шприцы с жидким или лиофилизованным содержанием). Терапевтически эффективное количество подлежащей применению фармацевтической композиции, содержащей белок, связывающий антиген Jagged1, будет зависеть, например, от терапевтического контекста и целей. Специалист в данной области техники поймет, что подходящие уровни дозирования для лечения будут варьироваться в зависимости, отчасти, от доставленной молекулы, показания, для которого применяют белок, связывающий антиген Jagged1, способа введения и размера (вес тела, поверхность тела или размер органа) и/или состояния (возраст и общее состояние здоровья) пациента. В некоторых вариантах осуществления клиницист может титровать дозу и изменять способ введения для получения оптимального терапевтического эффекта.

Частота приема лекарственного средства будет зависеть от фармакокинетических параметров конкретного белка, связывающего антиген Jagged1, в применяемом составе. Как правило, клиницист вводит композицию до тех пор, пока не будет достигнута доза, которая приводит к достижению желаемого эффекта. Поэтому композиция может быть введена в виде однократной дозы или в виде двух или более доз

(которые могут содержать такое же количество желаемой молекулы или не содержать его) через какое-то время или в виде непрерывной инфузии посредством имплантации устройства или катетера. Соответствующие дозы могут быть определены посредством применения соответствующих данных о зависимости между дозой и эффектом лекарственного вещества. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки могут вводиться пациентам в течение длительного периода времени. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок дозируют каждые две недели, каждый месяц, каждые два месяца, каждые три месяца, каждые четыре месяца, каждые пять месяцев или каждые шесть месяцев.

Способ введения фармацевтической композиции находится в соответствии с известными способами, например, пероральным, через инъекции внутривенным, внутривнутрибрюшинным, внутривнутричерепным (интрапаренхиматозным), интрачерепноventрикулярным, внутримышечным, внутриглазным, внутриартериальным, интрапортальным или внутриочаговым способом; с помощью систем с замедленным высвобождением или посредством имплантации устройств. В некоторых вариантах осуществления композиции могут быть введены посредством болюсной инъекции или в течение длительного времени посредством инфузии, или посредством имплантации устройства.

Композиция также может быть введена локально посредством имплантации мембраны, губки или другого подходящего материала, в который была впитана или инкапсулирована желаемая молекула. В некоторых вариантах осуществления, в которых применяют имплантацию устройства, устройство может быть имплантировано в любую подходящую ткань или орган, а доставка желаемой молекулы может быть выполнена посредством диффузии, болюса с контролируемым по времени высвобождением или непрерывного введения.

Также может быть необходимо применение фармацевтических композиций на основе белка, связывающего антиген Jagged1, в соответствии с раскрытым, *ex vivo*. В таких случаях клетки, ткани или органы, которые были удалены у пациента, подвергаются воздействию фармацевтических композиций на основе белка, связывающего антиген Jagged1, после чего клетки, ткани и/или органы впоследствии имплантируют обратно пациенту.

Врач сможет выбрать подходящий показатель лечения и целевые уровни липидов в зависимости от индивидуального профиля конкретного пациента. Одним из общепринятых стандартов для лечения гиперлипидемии является Третий отчет Национальной экспертной группы по образованию в области холестерина (NCEP) по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина в крови у взрослых (группа III лечения взрослых) Заключительный отчет, Национальные институты здоровья, публикация NIH № 02-5215 (2002), печатная публикация которой полностью включена в данный документ посредством ссылки.

Эффективность конкретной дозы может быть оценена наблюдением биомаркеров или улучшения некоторых физиологических параметров. Примеры подходящих биомаркеров включают в себя соотношение свободного холестерина к липиду плазмы, свободного холестерина к мембранному белку, фосфатидилхолина к сфингомиелину, или уровни HDL-C.

Также в данном документе предусмотрены композиции, содержащие белок, связывающий антиген Jagged1, и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, а также способы, в которых такие средства вводят одновременно или последовательно с белком, связывающим антиген Jagged1, для применения в профилактических и терапевтических способах, раскрытых в данном документе. Одно или несколько дополнительных средств могут быть совместно составлены с белком, связывающим антиген Jagged1, или могут вводиться совместно с белком, связывающим антиген Jagged1. В целом, терапевтические способы, композиции и соединения также могут быть применены в комбинации с другими терапевтическими средствами в лечении различных болезненных состояний, при этом дополнительные средства вводятся одновременно.

Белки, связывающие антиген Jagged1, которые приведены в данном документе пригодны для обнаружения Jagged1 в биологических образцах. Например, белки, связывающие антиген Jagged1, могут использоваться в диагностических анализах, например, анализах связывания для обнаружения и/или количественного определения Jagged1, экспрессируемого в сыворотке крови.

Описанные в данном документе антигенсвязывающие белки могут использоваться для диагностических целей для обнаружения, диагностирования или контроля заболеваний и/или состояний, связанных с Jagged1. Раскрытые антигенсвязывающие белки обеспечивают средства для обнаружения наличия Jagged1 в образце с применением классических иммуногистологических способов, известных специалистам в данной области техники (например, Tijssen, 1993, *Practice and Theory of Enzyme Immunoassays*, Vol 15 (Eds R.H. Burdon and P.H. van Knippenberg, Elsevier, Amsterdam); Zola, 1987, *Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques*, pp. 147-158 (CRC Press, Inc.); Jalkanen et al., 1985, *J. Cell. Biol.* 101:976-985; Jalkanen et al., 1987, *J. Cell Biol.* 105:3087-3096). Обнаружение Jagged1 может быть проведено *in vivo* или *in vitro*.

Варианты диагностического применения, предусмотренные в данном документе, включают применение антигенсвязывающих белков для обнаружения экспрессии Jagged1. Примеры способов, применяемых для обнаружения наличия Jagged1, включают иммуноанализы, такие как твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и радиоиммуноанализ (RIA).

Для диагностических применений антигенсвязывающий белок, как правило, будет помечено с по-

мощью обнаруживаемой группы мечения. Подходящие группы мечения включают без ограничения радиоизотопы или радионуклиды (например, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), флуоресцентные группы (например, FITC, родамин, люминофоры на основе комплексов лантанидов), ферментные группы (например, пероксидазу хрена, β -галактозидазу, люциферазу, щелочную фосфатазу), хемилюминесцентные группы, биотинильные группы или заданные полипептидные эпитопы, распознаваемые вторичным репортером (например, парные последовательности лейциновой застезки, сайты связывания для вторичных антител, домены связывания металлов, эпитопные метки). В некоторых вариантах осуществления группу мечения присоединяют к антигенсвязывающему белку с помощью спейсерных "ножек" различной длины для уменьшения возможного стерического несоответствия. Из уровня техники известны и могут применяться различные способы мечения белков.

В некоторых вариантах осуществления белок, связывающий антиген Jagged1, выделен и измерен с применением методик, известных из уровня техники. См., например, Harlow and Lane, 1988, *Antibodies: A Laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor (ed. 1991 и периодические дополнения); John E. Coligan, ed., 1993, *Current Protocols In Immunology* New York: John Wiley & Sons.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено обнаружение присутствия тестируемой молекулы, которая конкурирует за связывание с Jagged1 с предусмотренными антигенсвязывающими белками. Пример одного из таких анализов предполагает обнаружение количества свободного антигенсвязывающего белка в растворе, содержащем некоторое количество Jagged1, в присутствии или в отсутствие тестируемой молекулы. Увеличение количества свободного антигенсвязывающего белка (т.е. антигенсвязывающего белка, который не связывается с Jagged1) будет означать, что тестируемая молекула способна к конкурированию за связывание с Jagged1 с антигенсвязывающим белком. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок метят с помощью группы мечения. В качестве альтернативы исследуемую молекулу метят, а количество свободной исследуемой молекулы контролируют в присутствии и в отсутствие антигенсвязывающего белка.

Белки, связывающие Jagged1, могут использоваться для лечения, диагностики или улучшения состояния, связанного с заболеванием легкого. В различных вариантах осуществления заболевание легкого может являться раком легкого, инфекцией дыхательных путей или легкого, интерстициальным заболеванием, нарушением газообмена или циркуляции крови, заболеванием дыхательных путей или заболеванием плевры. Применяемый в данном документе термин "рак легкого" относится либо к первичной опухоли легкого (например, бронхогенная карцинома или бронхиальный карциноид), либо к метастазированию из первичной опухоли другого органа или ткани (например, молочная железа, толстая кишка, предстательная железа, почка, щитовидная железа, желудок, шейка матки, прямая кишка, семенник, кость или меланома). Применяемый в данном документе термин "инфекция дыхательных путей или легкого" относится к любой бактериальной, вирусной, грибковой или паразитарной инфекции любой части дыхательной системы. Применяемый в данном документе термин "интерстициальное заболевание" включает любое нарушение интерстиция, включая фиброз (например, интерстициальный легочный фиброз, интерстициальную пневмонию, интерстициальную болезнь легкого, клеточный гранулематоз Лангерганса, саркоидоз или идиопатический легочный гемосидероз). Применяемый в данном документе термин "нарушение газообмена или циркуляции крови" относится к любой аномалии, влияющей на распределение и/или обмен газа в/из крови и легких (например, отек легких, эмболия легких, дыхательная недостаточность (например, из-за слабых мышц), синдром острой дыхательной недостаточности или легочная гипертензия). Применяемый в данном документе термин "заболевание дыхательных путей" включает любое нарушение надлежащего дыхательного паттерна, включая нарушения по генетическим причинам и причинам, связанным с окружающей средой (например, астма, хронический бронхит, бронхиолит, кистозный фиброз, бронхоэктаз, эмфизема, хроническая обструктивная болезнь легких, диффузный панбронхиолит или лимфангиомиоматоз). Применяемый в данном документе термин "заболевание плевры" включает, например, плевральный выпот (например, гемоторакс (кровь в плевральном пространстве) или эмфизему (гной в плевральном пространстве)), пневмоторакс (воздух, например, травматический, спонтанный или напряженный), плеврит или фиброз плевры, или кальцификацию.

В случае применения, состояние, связанное с заболеванием легкого, можно лечить посредством введения терапевтически эффективной дозы белка, связывающего Jagged1, пациенту, нуждающемуся в этом. Введение может быть выполнено, как описано в данном документе, например, путем внутривенной инъекции, внутрибрюшинной (IP) инъекции, подкожной инъекции, внутримышечной инъекции или перорально, в форме таблетки или в жидкой форме. В некоторых ситуациях терапевтически эффективная или предпочтительная доза белка, связывающего Jagged1, может быть определена клиницистом. Терапевтически эффективная доза белка, связывающего Jagged1, будет зависеть, помимо прочего, от режима введения, однократной дозы вводимого средства, независимо от того, вводится ли белок, связывающий Jagged1, в комбинации с другими терапевтическими средствами, иммунного статуса и здоровья реципиента. Термин "терапевтически эффективная доза", применяемый в данном документе, означает количество белка, связывающего Jagged1, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в тканевой системе, животном или человеке, предусмотренный исследователем, врачом или другим клиницистом, который включает облегчение или улучшение в отношении симптомов заболевания или наруше-

ния, лечение которых осуществляют.

Следует отметить, что фармацевтическая композиция, содержащая белок, связывающий Jagged1, может быть введена совместно с другим соединением. Идентичность и свойства соединения, вводимого совместно с белком, связывающим Jagged1, будут зависеть от характера состояния, подлежащего лечению или улучшению.

Также предлагаются наборы для осуществления раскрытых способов. Такие наборы могут содержать фармацевтическую композицию, такую как те, что описаны в данном документе, включая нуклеиновые кислоты, кодирующие предложенные в данном документе пептиды или белки, векторы и клетки, содержащие такие нуклеиновые кислоты, и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, содержащие нуклеиновую кислоту, которые могут быть предоставлены в стерильном контейнере. Необязательно, инструкции о том, как применять предоставленную фармацевтическую композицию для лечения метаболического нарушения, также могут быть включены или предоставлены пациенту или поставщику медицинских услуг.

В одном аспекте набор содержит (a) фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество белка, связывающего Jagged1, и (b) один или несколько контейнеров для фармацевтической композиции. Такой набор может также содержать инструкции по его применению; инструкции могут быть адаптированы к конкретному метаболическому нарушению, которое лечат. В инструкциях могут быть описаны применение и характер материалов, представленных в наборах.

Инструкции могут быть напечатаны на подложке, такой как бумага или пластик и т.д., и могут присутствовать в наборах в виде листка-вкладыша, в виде этикетки на контейнере из набора или его компонентах (например, связанных с упаковкой), и т.д. В других вариантах осуществления инструкции представлены в виде файла данных для электронного хранения, предоставленного на подходящем считываемом компьютером носителе данных, например CD-ROM, дискете и т.д. В других вариантах осуществления фактические инструкции отсутствуют в наборе, но предоставляются средства для получения инструкций из удаленного источника, например, через Интернет. Примером данного варианта осуществления является набор, который содержит веб-адрес, по которому инструкции могут быть просмотрены и/или по которому инструкции могут быть загружены.

Часто желательно, чтобы некоторые или все компоненты набора были упакованы в подходящую упаковку для поддержания стерильности. Компоненты набора могут быть упакованы в изолирующий элемент набора, чтобы получить единый, легко используемый блок, где изолирующий элемент набора, например, коробка или аналогичная структура, может быть или не быть герметичным контейнером, например, для дальнейшего сохранения стерильности некоторых или всех компонентов набора.

Примеры

Пример 1. Иммунизация.

Полностью человеческие антитела к Jagged-1 получали с применением технологии XenoMouse, трансгенные мыши сконструированы для экспрессии различных репертуаров полностью человеческих антител IgGκ и IgGλ соответствующего изотипа (Mendez, M. J., Green, L. L., Corvalan, J. R., Jia, X. C., Maynard-Currie, C. E., Yang, X. D., Gallo, M. L., Louie, D. M., Lee, D. V., Erickson, K. L., Luna, J., Roy, C. M., Abderrahim, H., Kirschenbaum, F., Noguchi, M., Smith, D. H., Fukushima, A., Hales, J. F., Klapholz, S., Finer, M. H., Davis, C. G., Zsebo, K. M., and Jakobovits, A. (1997) *Nature genetics* 15, 146-156; Kellermann, S. A., and Green, L. L. (2002) *Current opinion in biotechnology* 13, 593-597). Линии мышей XMG2-KL и XMG4-KL иммунизировали двумя формами иммуногена Jagged-1; трансфектанты 293Т, экспрессирующие полноразмерный Jagged-1 человека, и трансфектанты CHO, экспрессирующие полноразмерный Jagged-1 человека. Клеточные иммуногены вводили в дозе $4,0 \times 10^6$ трансфицированных Jagged-1 клеток/мышь и с последующими бустерными дозами, представляющими собой $2,0 \times 10^6$ трансфицированных Jagged-1 клеток/мышь. Используемые места инъекции представляли собой комбинацию подкожной инъекции у основания хвоста и внутрибрюшинной инъекции. В качестве вспомогательного средства использовали Alum (E.M. Sergent Pulp and Chemical Co., Клифтон, Нью-Джерси, № по кат. 1452-250) который получали в соответствии с инструкциями производителя и смешивали с раствором антигена. Мышей иммунизировали в течение периода от 8 недель до 12 недель.

Образцы сыворотки крови собирали примерно на 5 неделе после первой инъекции и определяли специфические титры посредством FACS-окрашивания рекомбинантных рецепторов ВСМА, временно экспрессируемых на клетках CHO-S. Специфические иммунные ответы получали с применением групп иммуногена клеток CHO, которые определяли как превосходящие. Две группы иммунных животных идентифицировали и применяли для двух групп скрининга; первая группа животных включает 5 XMG2-KL и 3 XMG4-KL, иммунизированные клетками CHO, временно экспрессирующими Jagged-1, которые объединяли и доводили до образования антитела. Вторую группу составляли 7 XMG4-KL животных, иммунизированных клетками CHO, временно экспрессирующими Jagged-1, которую объединяли и доводили до образования антитела.

Пример 2. Получение моноклональных антител.

Дренирующие лимфатические узлы и селезенки получали из иммунных животных и объединяли

для каждой когорты. Лимфоциты и спленоциты отделяли от ткани в подходящей среде RPMI (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния) для высвобождения клеток из ткани и суспендировали в RPMI. В-клетки отбирали и/или размножали с применением подходящего способа и сливали с подходящим партнером по слиянию, например, несекреторными клетками миеломы P3X63Ag8.653 (Американская коллекция типовых культур CRL 1580; Kearney et al, J. Immunol. 123, 1979, 1548-1550).

В-клетки смешивали с клетками партнера по слиянию в соотношении 1:4. Смесь клеток осторожно осаждали посредством центрифугирования при $400 \times g$ в течение 4 мин, супернатант подвергали декантации и смесь клеток осторожно перемешивали с применением пипетки объемом 1 мл. Слияние индуцировали с помощью PEG/DMSO (полиэтиленгликоль/диметилсульфоксид; получено от Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури; 1 мл на 10 миллионов лимфоцитов). PEG/DMSO медленно добавляли с осторожным помешиванием в течение 1 мин, затем смешивали в течение 1 мин. Затем добавляли IDMEM (DMEM без глутамина; 2 мл на 10 миллионов В-клеток) в течение 2 мин с осторожным помешиванием с последующим добавлением IDMEM (8 мл на 10 миллионов В-клеток), которую добавляли в течение 3 мин.

Слитые клетки осторожно осаждали ($400 \times g$ 5-6 мин) и ресуспендировали в 20 мл селекционной среды (например, DMEM, содержащей азасерин и гипоксантин [НА] и другие дополнительные материалы при необходимости) на 20 миллионов В-клеток. Клетки инкубировали в течение 20-30 мин при 37°C , а затем ресуспендировали в 200 мл селекционной среды на 20 миллионов В-клеток и культивировали в течение трех-четырех дней в колбах T175 до высева в 96-луночные планшеты.

Клетки распределяли в 96-луночные планшеты с применением стандартных методик для максимального увеличения клональности полученных колоний. Через несколько дней культивирования супернатанты гибридомы собирали и подвергали скрининговому анализу, как подробно описано в примерах ниже, включая подтверждение связывания с рецептором Jagged-1 человека, идентификацию антител, блокирующих лиганд Notch, посредством анализа конкуренции за связывание лиганда и оценки перекрестной реактивности с другими рецепторами, которые связаны с рецептором Jagged-1 (например, рецепторами Jagged-2 человека и DLL-4 человека). Линии гибридомы, которые идентифицировали как обладающие интересующими свойствами связывания, затем дополнительно отбирали посредством функциональных скринингов и подвергали стандартным методикам клонирования и субклонирования. Клональные линии размножали *in vitro* и осуществляли секвенирование секретируемых антител человека, полученных для анализа, и V-гена.

Пример 3. Отбор антител, специфически связывающих рецептор Jagged-1, с помощью FМАТ.

После 14 дней культивирования супернатанты гибридомы подвергали скринингу на предмет специфических моноклональных антител к Jagged-1 человека с помощью технологии флуориметрического анализа в микрообъеме (FМАТ) (Applied Biosystems, Фостер Сити, Калифорния). Супернатанты подвергали скринингу в отношении клеток 293Т, временно трансфицированных посредством Jagged-1 человека, и обратному скринингу в отношении клеток 293Т, временно трансфицированных посредством той же плазмиды экспрессии, которая не содержит ген Jagged-1.

Вкратце, клетки в среде Freestyle (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния) высевали в 384-луночные планшеты для FМАТ в объеме 50 мкл/луночка при плотности примерно 4000 клеток/луночка для устойчивых трансфектантов и при плотности примерно 16000 клеток/луночка для исходных клеток, и клетки инкубировали в течение ночи при 37°C . Затем добавляли 10 мкл/луночка супернатанта и планшеты инкубировали в течение примерно одного часа при 4°C , после чего добавляли 10 мкл/луночка вторичного антитела к IgG-Cy5 человека (Jackson ImmunoResearch, Запад Гров, Пенсильвания) при концентрации 2,8 мкг/мл (конечная концентрация 400 нг/мл). Затем планшеты инкубировали в течение одного часа при 4°C и флуоресценцию считывали с применением планшет-ридера FМАТ (Applied Biosystems, Фостер Сити, Калифорния).

После двух циклов скрининга идентифицировали выборку из 495 (335 в группе №1, 160 в группе №2) линий гибридом, продуцирующих антитела, связывающие Jagged-1, и подвергали дополнительным анализам для получения характеристик.

Пример 4. Идентификация блокирующих антител посредством анализа конкуренции за связывание лиганда с помощью FМАТ.

Разрабатывали способ конкурентного связывания лиганда для определения антител (в супернатантах гибридомы), которые связывают рецептор Jagged-1 и блокируют связывание лиганда Notch-3. Вкратце, клетки в среде Freestyle (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния) высевали в 384-луночные планшеты для FМАТ в объеме 50 мкл/луночка при плотности примерно 3000 клеток/луночка для устойчивых трансфектантов и при плотности примерно 15000 клеток/луночка для исходных клеток, и импульсно центрифугировали. Затем добавляли 20 мкл/луночка супернатанта и планшеты инкубировали в течение примерно одного часа при 4°C , после чего добавляли 10 мкл/луночка Notch-3 человека/ALEXA647 (конечная концентрация 600 нг/мл). Затем планшеты инкубировали в течение 3 ч при 4°C и флуоресценцию считывали с применением планшет-ридера FМАТ (Applied Biosystems, Фостер Сити, Калифорния).

Эксперименты включали супернатанты отрицательного контроля гибридомы. Средний сигнал, наблюдаемый в таких экспериментах с отрицательным контролем, принимали за максимально возможный сигнал для анализа. Экспериментальные супернатанты сравнивали с данными максимальными сигналами

ми и рассчитывали процент ингибирования для каждой лунки (% ингибирования = $(1 - (FL1 \text{ супернатанта гибридомы с антителами к ВСМА/максимальный сигнал FL1}))$).

Для скрининговой группы №1 проводили два повтора анализа и получали 49 антител, представляющих интерес, на основе активности ингибирования более 60% в по меньшей мере одном из двух повторов. Эти 49 супернатантов гибридомы плюс 10 неблокирующих супернатантов переносили далее на дополнительное тестирование. Для скрининговой группы №2 с помощью двух повторов анализа получали 4 супернатанта гибридомы, идентифицированных с более 60% ингибирования, которые переносили далее на дополнительное определение характеристик.

Пример 5. Идентификация блокирующих антител посредством анализа конкуренции за связывание лиганда с помощью FAC.

Разрабатывали способ конкурентного связывания лиганда для определения антител (в супернатантах гибридомы), которые связывают рецептор Jagged-1 и блокируют связывание трех лигандов: Notch-3, Notch 2 и Notch-1. FAC-анализы проводили посредством инкубирования 20 мкл супернатантов гибридомы с 50000 клеток, временно экспрессируемых при 4°C в течение одного часа с последующими двумя промывками посредством PBS/BSA. Затем клетки обрабатывали с помощью 5 мкг/мл лиганда Notch-3, меченного флуорохромом (№1559-NT, RnD Systems), при 4°C с последующими двумя промывками. Клетки ресуспендировали в 1 мл PBS/BSA и связывание антител анализировали с применением прибора FACSCalibur™. Подобные анализы проводили с применением Notch-2 (№3735-NT, RnD Systems) и Notch-1 (№3647-ТК, RnD Systems).

Эксперименты включали отрицательный контроль гибридомы супернатантов. Средний сигнал, наблюдаемый в таких экспериментах с отрицательным контролем, принимали за максимально возможный сигнал для анализа. Экспериментальные супернатанты сравнивали с данными максимальными сигналами и рассчитывали процент ингибирования для каждой лунки (% ингибирования = $(1 - (FL1 \text{ супернатанта гибридомы с антителами к ВСМА/максимальный сигнал FL1}))$).

Пример 6. Дополнительное определение характеристик связывания посредством проточной цитометрии (FAC).

FAC-анализы связывания проводили для оценки связывания специфического антитела к рецептору Jagged-1 с мышинным ортологом Jagged-1, а также с родственными рецепторами Jagged-2 человека и DLL-4 человека. FAC-анализы проводили путем инкубирования супернатантов гибридомы с 50000 клеток при 4°C в течение одного часа с последующими двумя промывками посредством PBS/BSA. Затем клетки обрабатывали с помощью меченного флуорохромом вторичного антитела при 4°C с последующими двумя промывками. Клетки ресуспендировали в 1 мл PBS/BSA и связывание антител анализировали с применением прибора FACSCalibur™.

Пример 7. Идентификация антагонистов функции с помощью клеточного биологического анализа.

Нормальные клетки бронхиального эпителия человека и питательную среду приобретали у Lonza. Культивирование на границе раздела водной и воздушной сред с применением клеток 2 пассажа, проводили в соответствии с инструкциями производителя с использованием протокола Lonza B-ALI. Через три недели после переноса по воздуху культуры обрабатывали с применением или без применения IL-13 (20 нг/мл) в комбинации с IgG1 (10 мкг/мл); антителом к Jag-1 (15D11.1) (10 мкг/мл или 1 мкг/мл) в течение 7 дней (добавляли базолатерально к среде). Свежие среды (с или без обработки) меняли через день. Через 7 дней культуры фиксировали в 4% PFA в течение 48 ч. при к.т., а затем переносили в 70% EtOH и хранили при 4°C до обработки для окрашивания PAS/AB. См. фиг. 1 и 2.

Пример 8. Способы окрашивания PAS/AB и способ количественного определения.

Окрашивание Шифф-йодной кислотой/альциановым синим при культивировании на границе раздела водной и воздушной сред.

Бронхиальные эпителиальные клетки, полученные от доноров NHBE, культивировали на границе раздела водной и воздушной сред (ALI), фиксировали в 4% параформальдегиде в течение 48 ч при комнатной температуре (к.т.) и заключали в парафин. Срезы толщиной четыре микрона окрашивали на предмет муцина/бокаловидных клеток посредством специального красителя альцианового синего/Шифф-йодной кислоты (AB/PAS).

Вкратце, после депарафинизации срезы обрабатывали раствором уксусной кислоты в течение 3 мин при к.т. с последующим окрашиванием альциановым синим (pH 2,5, Abscam, Кембридж, Массачусетс; № по кат. ab150662) в течение 30 мин при к.т. После промывания в водопроводной воде в течение 2 мин с последующим промыванием в 2 сменах дистиллированной воды срезы обрабатывали посредством 1% раствора йодной кислоты (Sigma, Сент-Луис, Миссури; № по кат. 3951) в течение 10 мин при к.т. Срезы промывали еще раз в 2 сменах дистиллированной воды и последовательно окрашивали посредством раствора Шиффа (American Master Tech, Лодай, Калифорния; № по кат. STSSCHLT) в течение 10 мин при к.т. Затем срезы промывали в горячей проточной водопроводной воде, затем в дистиллированной воде и затем докрашивали модифицированным гематоксилином Майера (American Master Tech, Лодай, Калифорния; № по кат. HSMMLT) в течение 15 с. Срезы последовательно окрашивали в синий с использованием буфера TBS, промывали дистиллированной водой, обезвоживали в спиртах, очищали в ксилолах

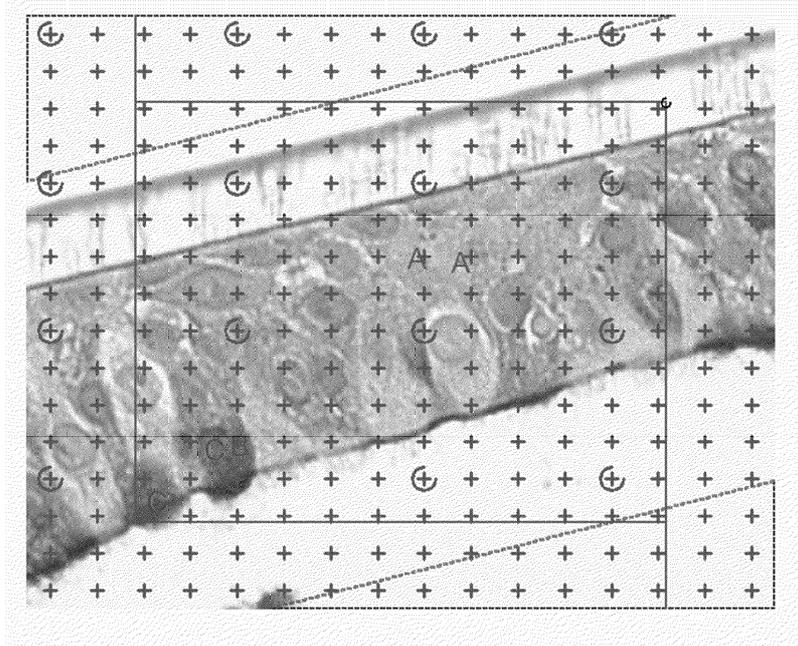
и затем накрывали покровным стеклом с применением среды для заливки Tissue-Tek® Glas™ (Sakura, Торранс, Калифорния; № по кат. 6419).

Окрашивание легких мыши Шифф-йодной кислотой.

Легкие мыши фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 ч при комнатной температуре (к.т.) и заключали в парафин. Срезы толщиной пять микрон окрашивали на предмет муцина/бокаловидных клеток посредством специального красителя Шифф-йодной кислоты (PAS) Вкратце, после депарафинизации срезы обрабатывали посредством свежеприготовленной 0,5% йодной кислоты в течение 7 мин при к.т. После промывания в дистиллированной воде срезы погружали в раствор Шиффа (American Master Tech, Лодай, Калифорния; № по кат. STSSCHLT) на 15 мин при к.т. Затем срезы промывали в теплой проточной водопроводной воде в течение 5 мин и последовательно докрашивали гематоксилином SelecTech 560 (Leica Biosystems; Буффало Гров, Иллинойс; № по кат. 3801575) в течение 3 мин при к.т. Затем срезы обрабатывали посредством SelecTech Define (Leica Biosystems, № по кат. 3803590) и окрашивали в синий посредством Blue Buffer (Leica Biosystems, № по кат. 3802915). Затем срезы промывали в дистиллированной воде, обезвоживали в спиртах, очищали в ксилолах и затем накрывали покровным стеклом с применением среды для заливки Tissue-Tek® Glas™ (Sakura, Торранс, Калифорния; № по кат. 6419).

Количественное определение объема муцина и числа бокаловидных клеток в культурах ALI.

В парафиновых срезах толщиной четыре микрона с эпителиальными клетками бронхов, которые культивировали на границе раздела водной и воздушной сред (ALI), окрашивали на предмет муцина/бокаловидных клеток с применением специального красителя альцианового синего/Шифф-йодной кислоты, было количественно определено процентное содержание муцина, а также число присутствующих бокаловидных клеток в эпителии. С использованием интеграционного пакета программного обеспечения Visiopharm (Херсхольм, Дания) весь участок культуры ALI очертили и выбрали произвольным образом часть среза для определения содержания муцина и числа бокаловидных клеток в эпителии посредством размещения сетки точек над каждым полем зрения с увеличением 100X, и подсчитывали число точек, которые располагаются на всей области эпителия по сравнению с числом точек, которые располагаются на муцине, окрашенном с помощью специального красителя АВ/PAS (см. фигуру ниже).



Таким образом примерно 75% общей площади среза выбирали равномерно произвольным образом, при этом под меткой А указаны все точки, которые попадают на эпителий, под В указаны все точки, которые попадают на муцин/бокаловидные клетки, и под С указано количество точек для каждой бокаловидной клетки (показаны не все возможные значения). После того, как все значения свели в табл. и суммировали, следующие два расчета проводили с применением инструмента калькулятора в программном обеспечении.

Объем муцина/объем эпителия (доля в процентах запасенного муцина, присутствующего в эпителии):

$$V_v = P_{\text{sub}} / P_{\text{ref}},$$

где

P_{sub} = общее число подсчетов муцина

P_{ref} = общее число подсчетов общего эпителия

Объем общего муцина выражен в виде доли в процентах муцина, присутствующего в общем эпителии.

Число бокаловидных клеток/объем эпителия:

$$N_{\text{бокаловидные клетки}}/V_{\text{эпителий}} = \Sigma Q^- / VA \times (a/p) \times \Sigma P,$$

где

ΣQ^- = число подсчитанных бокаловидных клеток,

VA = толщина среза,

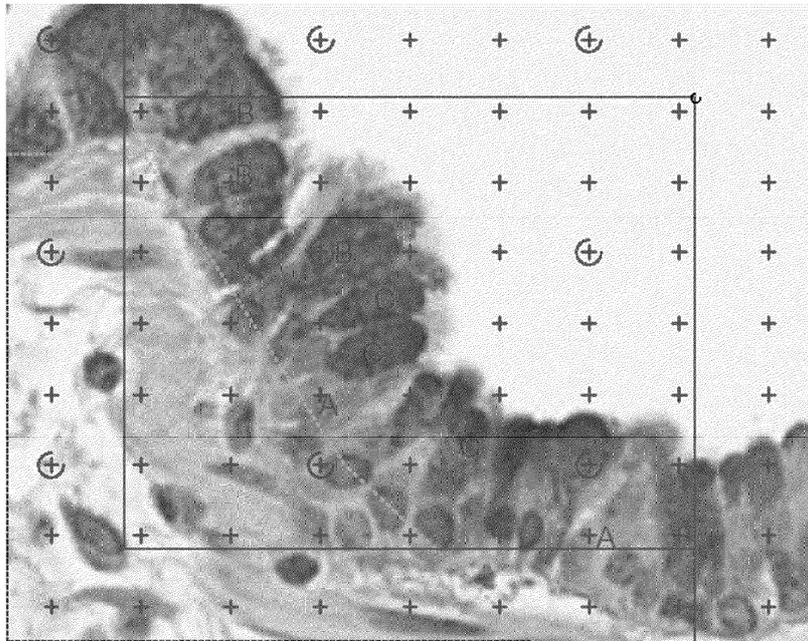
a/p = площадь на точку,

ΣP = число подсчитанных точек площади

Число бокаловидных клеток в эпителии выражено как число бокаловидных клеток на объем эпителия в мм³ или $N_{\text{бокаловидные клетки}}/\text{мм}^3$ эпителия.

Количественное определение объемов муцина и бокаловидных клеток в дыхательных путях мыши.

В парафиновых срезах легких мыши, которые окрашивали на предмет муцина/бокаловидных клеток с применением специального красителя альцианового синего/Шифф-йодной кислоты, толщиной пять микрон, было количественно определено процентное содержание муцина, а также число присутствующих бокаловидных клеток в эпителии. С использованием интеграционного пакета программного обеспечения Visiopharm (Херсхольм, Дания), дыхательные пути мыши, представляющие интерес, очертили и выбрали произвольным образом часть среза для определения содержания муцина и числа бокаловидных клеток в эпителии посредством размещения сетки точек над каждым полем зрения с увеличением 100X, и подсчитывали число точек, которые располагаются на всей области эпителия по сравнению с числом точек, которые располагаются на муцине, окрашенном с помощью специальных красителей АВ/PAS (см. фигуру ниже).



Таким образом примерно 75% общей площади области, представляющей интерес, т.е. мышинного эпителия, выбирали равномерно произвольным образом, при этом под меткой А указаны все точки, которые попадают на эпителий, под В указаны все точки, которые попадают на муцин/бокаловидные клетки, и под С указано количество точек для каждой бокаловидной клетки (показаны не все возможные значения). После того, как все значения свели в таблицы и суммировали, следующие два расчета проводили с применением инструмента калькулятора в программном обеспечении.

Доля в процентах муцина/площади эпителия (доля в процентах запасенного муцина, присутствующего в эпителии):

$$V_v = P_{\text{sub}}/P_{\text{ref}},$$

где

P_{sub} = общее число подсчетов муцина,

P_{ref} = общее число подсчетов общего эпителия.

Объем общего муцина выражен в виде доли в процентах муцина, присутствующего в общем эпителии дыхательных путей мыши. Число бокаловидных клеток/площади эпителия:

$$N_{\text{бокаловидные клетки}}/\text{площадь}_{\text{эпителий}} = \Sigma Q^- / (a/p) \times \Sigma P,$$

где

ΣQ^- = число подсчитанных бокаловидных клеток,

a/p = площадь на точку,

ΣP = число подсчитанных точек площади

Число бокаловидных клеток в эпителии выражено как

число бокаловидных клеток на площадь эпителия в мм^2 или $N_{\text{бокаловидные клетки}}/\text{мм}^2$ эпителия.

Нормальные клетки бронхиального эпителия человека и питательную среду приобретали у Lonza. 3D-культивирование бронхосфер с применением клеток 2 пассажа проводили как описано ранее (см. Danahay et al). Через одну неделю после высевания культуры обрабатывали с использованием или без использования IL-13 (1 нг/мл или 3,3 нг/мл) в комбинации с IgG1 (10 мкг/мл); антителом к Jag-1 (15D11.1) (10 мкг/мл или 1 мкг/мл) в течение дополнительных 7 дней. Свежие среды (с или без обработки) меняли через день и дополняли свежим цитокином и обработкой. Через 7 дней бронхосферы собирали из матригеля с применением набора для сбора клеток из 3D-культур Cultrex от Trevigen (№ по кат. 3448-020-K) со слегка измененным протоколом производителей. РНК выделяли с применением набора RNAeasy от Qiagen (№ по кат. 74181) в соответствии с протоколом производителя и проводили qPCR в отношении MUC5AC (*см. ниже); MUC5B (*см. ниже) и FOXA3 (Hs00270130-m1). См. фиг. 3. HPRT (*см. ниже) использовали в качестве гена домашнего хозяйства и экспрессию гена выражали относительно HPRT.

Профилактическое ингибирование метаплазии бокаловидных клеток с помощью Ab, нейтрализующего Jag1, в модели астмы, индуцированной овальбумином, и оценка токсикологии ткани.

Воспаление легких мыши, индуцированное аллергеном, и ремоделирование дыхательных путей (метаплазия бокаловидных клеток) измеряли в модели астмы у мыши, индуцированной овальбумином. В данном исследовании использовали семь групп по восемь мышей (56 мышей всего). Взрослых самок мышей Balb/c (старше 8 недель) сенсибилизировали и стимулировали посредством внутрибрюшинной (i.p.) инъекции 0,2 мл 2% геля гидроксида алюминия (ALUM) (Serva Electrophoretics, 12261, Гейдельберг, Германия) с использованием или без использования 10 мкг антигена овальбумина (OVA) (Worthington Biochemical Corporation, LS003054, Лейквуд, Нью-Джерси) в дни 0 и 14. Группы A, B и C сенсибилизировали и стимулировали с помощью i.p. инъекций 0,2 мл раствора одного мл 0,9% солевого раствора в 50 мл геля ALUM. Группы D, E, F и G сенсибилизировали и стимулировали с помощью i.p. инъекций 0,2 мл раствора 2,55 мг OVA, растворенного в одном мл 0,9% солевого раствора в 50 мл геля ALUM. Группы D, E, F и G подвергали ингаляциям распыленного OVA, чтобы вызвать антиген-индуцированное воспаление легкого и метаплазию бокаловидных клеток в легких. Для стимуляции распыленным OVA мышей помещали в коробку из плексигласа и аэрозольный OVA распыляли внутрь коробки посредством распылителя (PARI Respiratory Equipment, распылитель LC STAR и компрессор Proneb Ultra II, Мидлоттиан, Вирджиния), заполненного 1% овальбумином в солевом растворе (0,01 г/мл), в течение 20 мин в дни 21, 22 и 23. В день 26 проводили 20-минутную стимуляцию распыленным OVA с использованием 5% овальбумина в солевом растворе. Группы A, B и C подвергали ингаляции распыленным солевым раствором без OVA. Группам A и D дозировали среду-носитель (A52SuT: 20 mM ацетата натрия, 5% сахарозы, 0,04% Tween 20, регулировали до pH 5,2 с помощью уксусной кислоты), группам B и E дозировали mAb 15D11.1 человека к <Jag-1 человека> (80 мг/кг), группе G дозировали IgG2a крысы к <muTSLP> (mTSLP-M702, 20 мг/кг) и группам C и F дозировали 655-341-G1 IgG1 контрольное антитело человека (80 мг/кг). Всем группам дозы вводили внутривенно в хвостовую вену в объеме 10 мл/кг в дни 0, 7, 14 и 20. См. фиг. 4. В день 27 мышам подвергали эвтаназию и легкие наполняли 10% нейтральным забуференным формалином через трахеальные канюли. Наполненные легкие погружали в формалин на по меньшей мере 24 ч. После помещения в парафиновые блоки легкие разрезали (5 мкм) и размещали на предметных стеклах. Срезы легких окрашивали с помощью гематоксилина и эозина (H&E) для оценки инфильтрации воспалительных клеток или с помощью Шифф-йодной кислоты (PAS) для оценки содержания муцина. Окрашенные с помощью H&E срезы почки, селезенки, тимуса, печени, сердца, яичника, поджелудочной железы, толстой кишки, двенадцатиперстной кишки, желудка, подвздошной кишки, тонкой кишки и бедренной кости из групп A, B и C также получали для оценки токсикологом.

Четыре недели блокирования Jag1 посредством mAb 15D11.1 не вызывало потери веса тела. Мышей сенсибилизировали и стимулировали посредством внутрибрюшинной (i.p.) инъекции 0,2 мл 2% гидроксида алюминия без или с 10 мкг антигена овальбумина (OVA) в дни 0 и 14, а затем стимулировали ингаляционным (И) OVA для индуцирования воспаления и метаплазии бокаловидных клеток. Среду-носитель, антитело mAb 15D11.1 к Jag1 (80 мг/кг), антитело изотипического контроля 655-341-G1 IgG1 человека (80 мг/кг) или IgG2a крысы к <muTSLP> (20 мг/кг) дозировали раз в неделю в дни 0, 7, 14 и 20. Отклонения усредненного веса тела (ось y) от исходного уровня показаны с течением времени (ось x). Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение (n=7-8). У мышам, обработанных антителом к Jag1, не наблюдали потери веса, в отличие от мышам, обработанных средой-носителем или антителом изотипического контроля. Однако i.p. сенсибилизация и И OVA вызывали временную потерю веса во всех группах. Фиг. 5A. Изменения веса тела для всех групп. Группы мышам, сенсибилизированные без применения и с применением OVA, показаны по отдельности на графике на фиг. 5B и на фиг. 5C.

Пример 9. Оценка аффинности связывания mAb 15D11.1 человека к hJagged1 с hJagged1.

mAb 15D11.1 к hJagged1 (PL-50432) оценивали в отношении его аффинности к рекомбинантному внеклеточному домену Jagged1 человека (Met 1 - Ser 1046), слитому с полигистидиновой меткой на C-

конце, и продуцируемому в клетке человека, и получали от Creative Biomart (№ по кат. JAG1-3226H). Кинетика связывания и аппроксимирующая кривая для концентраций антигена 50, 15,3, 5,1, 1,7 и 0,56 нМ показаны на фиг. 6.

Аффинность растворимого рекомбинантного hJagged1 определяли на платформе Octet (Octet Red96) в соответствии с рекомендуемыми производителем настройками кинетических измерений. Вкратце, hJagged1 разбавляли 1 к 3 150 нМ-0,5 нМ в буфере Octet (10 мМ основания Tris, 150 мМ NaCl, 1 мМ CaCl₂, 0,1 мг/мл BSA, 0,1% Triton X100) и 60 мкл данных серийно разбавленных образцов отбирали в черный полипропиленовый 384-луночный микропланшет с наклонным дном (TW384) (Forte Bio, № по кат.18-0019) (планшет для образцов). 3 мкг/мл mAb 15D11.1 к hJagged1, присутствующего в 60 мкл в планшете для образцов, использовали и фиксировали на биосенсорах АНС - к HuFc (Kinetic) (№ по кат. 18-5060). Образец только с буфером использовали в качестве контроля.

Антитело фиксировали в течение 300 с, ассоциацию и диссоциацию измеряли в течение 300 и 1200 с соответственно. Программное обеспечение ForteBio для анализа данных версии 9.0.0.12 применяли для исследования ассоциации (300 с) и диссоциации (900 с) и для измерения кинетики.

Пример 10. Аффинность в отношении клеточной поверхности, определенная с помощью измерения равновесного показателя с применением KinExA.

mAb 15D11.1 к hJagged1 (PL-50432) оценивали в отношении его аффинности к нативному Jagged1 человека, экспрессированному в стабильной линии клеток 293.

Клетки в среде последовательно разбавляли и инкубировали с концентрацией активного сайта связывания антитела 30 пМ или 1 нМ в среде в присутствии 0,05% NaN₃ и обеспечивали уравнивание. Свободное mAb, оставшееся в супернатанте, измеряли как объясняется в тексте. (фиг. 7А) % свободного mAb (красная кривая для 30 пМ и синяя кривая для 1 нМ) нанесен на график в зависимости от концентрации клеток. Проводили анализ N-кривой с помощью равновесного способа с использованием целых клеток для определения оптимальных значений K_d и уровня экспрессии антигена. (фиг. 7В и 7С) 95% доверительные интервалы определяли путем многократного изменения оптимизированного значения для K_d или уровня экспрессии антигена при сохранении других параметров на их оптимальных значениях.

Аффинность mAb 15D11.1 определяли путем измерения равновесной константы диссоциации (K_d). Применяли анализ кинетического исключения (KinExA), в котором K_d определяли из концентрации свободного антитела, которое остается в растворе после достижения равновесия между антителом и антигеном, экспрессируемым на клеточной поверхности. Более ресурсоемкий анализ KinExA обеспечивает более чувствительное определение аффинности связывания для нативных форм Jagged1, чем система анализа Octet на основе растворимого Jagged1. Затем применяли способ анализа кинетического исключения по Rathanaswami et al. (2008). (Rathanaswami et al., High affinity binding measurements of antibodies to cell-surface-expressed antigens, *Analytical Biochemistry* 373:52-60 (2008)). Вкратце, два различных варианта равновесных условий обеспечивали с применением индуцированных доксициклином клеток, экспрессирующих Jagged1. Клетки подвергали диссоциации клеток в растворе диссоциации клеток, промывали дважды ледяным 1X PBS и подсчитывали с применением гемцитометра. Клетки титровали и инкубировали с двумя различными постоянными концентрациями антитела, одна из которых составляла 30 пМ и другая 1 нМ. Клеточные титры и растворы антитела помещали в среды с 0,05% азида натрия. Клетки титровали из концентрации 8,33 миллиона на миллилитр, 1 к 3, на 10 делениях в пробирках Falcon объемом 50 мл. Для условий с низким равновесным значением [Ab] 4,5 мл 60 пМ Ab смешивали с 4,5 мл каждого раствора для титрования клеток, разбавляющего конечную концентрацию клеток и Ab пополам. Для условий с высоким равновесным значением [Ab] 200 мкл 1 нМ Ab смешивали с 200 мкл каждого раствора для титрования клеток, разбавляющего конечную концентрацию клеток и Ab пополам. Для каждого равновесного условия образец пустой ячейки, содержащей только среду, и образец без добавления клеток включали для контрольных точек. Инкубирование при равновесных условиях проводили в течение 44 ч при к.т. со встряхиванием.

После 44 ч инкубации супернатанты отделяли от клеточного осадка посредством центрифугирования при 500 × g в течение 5 мин. Супернатанты, полученные при условиях с высоким [Ab], так и с низким [Ab] равновесным значением, затем анализировали с помощью аппарата KinExA 3200.

При каждом из условий для равновесных образцов проводили считывание в двух повторностях с помощью аппарата KinExA. Для образцов с низким равновесным значением [Ab] 4,1 мл каждого образца пропускали в двух повторностях. Для образцов с высоким равновесным значением [Ab] 100 мкл каждого образца пропускали в двух повторностях. Гранулы РММА (частицы полиметилметакрилата) покрывали Ab козы к Fc человека и последовательно блокировали посредством блокирующего раствора (1X PBS, pH 7,4+10 мг/мл BSA+0,05% азида натрия). Для каждого равновесного образца свободные [Ab] могут быть обнаружены посредством пропускания равновесных образцов через покрытые гранулы с последующей быстрой промывкой подвижным буфером (1X PBS, pH 7,4+1% BSA+0,05% азида натрия). Затем вторичное обнаружение Ab, антитело козы к hulgG (H+L) DyLight 649 проводили через проточную ячейку при 680 нг/мл и 500 мкл за цикл. Сигнал выходного напряжения KinExA затем применяли в программном обеспечении KinExA для расчета K_d. Из графиков с двумя различными исходными общими [Ab] концентрациями получали K_d путем подбора кривой с применением анализа N-кривой в программ-

ном обеспечении KinExA Pro (Sapidyne Instruments Inc., Бойсе, Айдахо). 95% доверительный интервал задается как низкая K_d и высокая K_d .

Таблица 6

Краткое описание аффинности связывания 15D11.1

	Octet				KinExA	
	KD (M)	kon (1/мс)	kdis (1/с)	KD (1/с)	Kd (нМ)	95% CI (нМ)
Среднее значение	6,14E-10	3,31E+05	1,89E-04	0,61	125	61 - 255
SD	2,37E-10	1,46E+05	5,90E-05	0,24		

*Обобщение Octet представляет собой среднее значение из 3 экспериментов

Пример 11. Результаты анализа ELISA в отношении межвидовой реакционной способности и селективности 15D11.1 по отношению к членам семейства лигандов Notch.

15D11.1 связывается с рекомбинантным Jagged-1 человека и Jagged-1 крысы, но не связывается с Jagged-2, Dll1 или Dll4. Ниже представлено обобщение IC50.

Таблица 7

	IC50 hJAG1 Fc (нМ)	IC50 hJAG1 His (нМ)	IC50 rJAG1 (нМ)
15D11.1	0,80 (n=3)	0,39 (n=1)	0,51 (n=3)

15D11.1 тестировали в отношении связывания с рекомбинантными очищенными лигандами Notch с применением стандартного формата анализа ELISA. 15D11.1 связывает Jagged-1 человека и крысы (со значениями IC50, находящимися в диапазоне от 0,3 нМ до 0,9 нМ), но не связывается с Jagged-2, Dll1 или Dll4.

15D11.1 тестировали в отношении связывания с рекомбинантными очищенными лигандами Notch; Jagged1 человека с Fc (Recombinant Human Jagged 1 Fc chimera - R&D Systems № по кат.:1277-JG-050), Jagged1 человека с His (Human JAG1/Jagged1 His Tag Sino Biological № по кат.: 11648-H08H), Jagged1 крысы с Fc (Recombinant Rat Jagged 1 Fc chimera - R&D Systems - № по кат.:599-JG-050), Jagged2 человека (Recombinant Human Jagged 2 Fc chimera - R&D Systems, № по кат.:1726-JG-050), Jagged2 мыши (Recombinant Mouse Jagged 2 Fc chimera - R&D Systems, № по кат.:4748-JG-050), Delta-like 1 мыши (Recombinant Mouse DLL1 His tag - Sino Biological, № по кат.: 50522-M08H-50), Delta-like 4 человека (Recombinant Human DLL4 His tag -R&D Systems - № по кат.:1506-D4-050) и Delta-like 4 мыши (Recombinant Mouse DLL4 His tag - R&D Systems - № по кат.:1389-D4-050) с применением стандартного твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). 1 мкг/мл белка лиганда Notch (как указано) в PBS, pH 7,4 наносили на планшеты для ELISA (Nunc Maxisorp) при 4°C в течение ночи. Планшеты блокировали казеиновым блокатором в PBS (Pierce) в течение одного часа при комнатной температуре. Последовательные 2-кратные разведения 15D11.1 в буфере PBST (буфер PBT (PBS+0,05% (об./об.) Tween 20) с 0,5% (вес./об.) BSA) добавляли к планшетам и инкубировали в течение одного часа при комнатной температуре. Затем планшеты промывали с помощью PBST и связывание антител определяли посредством конъюгированного с пероксидазой козьего специфического IgG козы к Fab человека (Sigma). Использовали субстрат ТМВ (3,3',5,5'-тетраметилбензидин) и считывали коэффициент поглощения при 450 нм с применением стандартного планшет-ридера для ELISA. Коэффициент поглощения наносили на график в зависимости от концентраций 15D11.1 на фиг. 8А и 8В.

Пример 12. Связывание 15D11.1 с клетками 293Т, трансфицированными Jagged-1 человека.

15D11.1 связывается с клетками 293Т, стабильно трансфицированными Jagged-1 человека с EC_{50} 0,29 нМ. Связывание 15D11.1 с исходными клетками 293Т использовали в качестве отрицательного контроля.

Связывание 15D11.1 с Jagged-1 человека оценивали посредством проточной цитометрии с применением клеток 293Т, сконструированных для стабильной экспрессии Jagged-1 человека тем же способом, которым индуцируют Tet. 15D11.1 связывается с клетками 293Т, трансфицированными Jagged-1 человека с EC_{50} 0,29 нМ. См. фиг. 9.

Вкратце, клетки 293Т при ~60% конфлюентности выращивали в течение ночи при 37°C/5% CO₂ в присутствии 1 мкг/мл доксицилина для индуцирования экспрессии Jagged-1 человека. На следующее утро клетки удаляли неферментативным раствором для диссоциации клеток (Gibco), промывали в PBS (Gibco) с добавлением 2% FBS (Hyclone), разбавляли до 1 × 10⁵ клеток/100 мкл в PBS/2% FBS и разделяли на аликвоты по 1,5 мл в 96-луночные планшеты с глубокими лунками (Nunc) для иммуноокрашивания. Проводили серийные разведения 1:2 15D11.1, находящегося в диапазоне концентрации от 13,2 нМ до 0,026 нМ. 100 мкл титра антител добавляли к 1×10⁵ клеток и инкубировали на льду в течение 1 ч.

Клетки промывали 2X посредством PBS/2%FBS и инкубировали с антителом мыши к Fc человека (клон 1.35.1), конъюгированным с dylight 649 с концентрацией (0,1 мкг/мл) в течение дополнительного 1 ч для обнаружения 15D11.1. После 2 дополнительных промывок клетки пропускали через проточный цитометр BD LSRII с применением канала APC.

Пример 13. Межвидовая реакционная способность 15D11.1 по отношению к клеткам 293Т, трансфицированным Jagged-1 мыши.

15D11.1 связывается с клетками 293Т, стабильно трансфицированными Jagged-1 мыши с EC_{50} 0,36 нМ.

Межвидовую реакционную способность 15D11.1 с Jagged-1 мыши оценивали посредством проточной цитометрии с применением клеток 293Т, сконструированных для стабильной экспрессии Jagged-1 мыши. 15D11.1 связывается с клетками 293Т, трансфицированными Jagged-1 мыши с EC_{50} 0,36 нМ. См. фиг. 10.

Вкратце, клетки 293Т, стабильно экспрессирующие Jagged-1 мыши, удаляли неферментативным раствором для диссоциации клеток (Gibco), промывали в PBS (Gibco) с добавлением 2% FBS (Hyclone), разбавляли до 1×10^5 клеток/100 мкл в PBS/2% FBS и разделяли на аликвоты по 1,5 мл в 96-луночные планшеты с глубокими лунками (Nunc) для иммуноокрашивания. Проводили серийные разведения 1:2 15D11.1, находящегося в диапазоне концентрации от 13,2 нМ до 0,026 нМ. 100 мкл титра антител добавляли к 1×10^5 клеток и инкубировали на льду в течение 1 ч. Клетки промывали 2X посредством PBS/2%FBS и инкубировали с антителом мыши к Fc человека (клон 1.35.1), конъюгированным с dylight 649 с концентрацией (0,1 мкг/мл) в течение дополнительного 1 ч для обнаружения 15D11.1. После 2 дополнительных промывок клетки пропускали через проточный цитометр BD LSRII с применением канала APC.

Пример 14. Связывание 15D11.1 с клетками 293Т, трансфицированными Jagged-1 крысы.

Клетки 293Т временно трансфицировали посредством Jagged-1 крысы и связывание 15D11.1 оценивали с помощью проточной цитометрии. 15D11.1 связывается с клетками, трансфицированными Jagged-1 крысы с EC_{50} 0,25 нМ. Связывание 15D11.1 с исходными клетками 293Т использовали в качестве отрицательного контроля.

Межвидовую реакционную способность 15D11.1 с Jagged-1 крысы оценивали посредством проточной цитометрии с применением клеток 293Т, временно трансфицированных с помощью Jagged-1 крысы. 15D11.1 связывается с клетками 293Т, трансфицированными Jagged-1 крысы с EC_{50} 0,25 нМ. См. фиг. 11.

Вкратце, клетки 293Т при ~60% конфлюентности временно трансфектировали посредством 8% (об./об.) VacMam/Jagged1 крысы в течение ночи при 37°C/5% CO₂. На следующее утро клетки удаляли неферментативным раствором для диссоциации клеток (Gibco), промывали в PBS (Gibco) с добавлением 2% FBS (Hyclone), разбавляли до 1×10^5 клеток/100 мкл в PBS/2% FBS и разделяли на аликвоты по 1,5 мл в 96-луночные планшеты с глубокими лунками (Nunc) для иммуноокрашивания. Проводили серийные разведения 1:2 15D11.1, находящегося в диапазоне концентрации от 13,2 нМ до 0,026 нМ. 100 мкл титра антител добавляли к 1×10^5 клеток и инкубировали на льду в течение 1 ч. Клетки промывали 2X посредством PBS/2%FBS и инкубировали с антителом мыши к Fc человека (клон 1.35.1), конъюгированным с dylight 649 с концентрацией (0,1 мкг/мл) в течение дополнительного 1 ч для обнаружения 15D11.1. После 2 дополнительных промывок клетки пропускали через проточный цитометр BD LSRII с применением канала APC.

Пример 15. Титрование дозы mAb 15D11.1 к Jagged-1 в ходе анализа с совместным культивированием в отношении активации Notch2 человека, индуцированной Jagged-1 человека.

mAb 15D11.1 к Jagged-1 противодействует активации Notch человека, индуцированной Jagged-1 человека, в экспериментах с совместным культивированием дозозависимым образом с IC_{50} 1,69 нМ (среднее значение IC_{50} 2,31 нМ +/- 0,56 стандартное отклонение, из n=4 экспериментов). См. фиг. 12.

Клетки 293Т, сконструированные для стабильной экспрессии Jagged-1 человека тем же способом, которым индуцируют доксициклин, совместно культивировали с клетками SK-MEL-28, стабильно трансфицированными с помощью Notch-восприимчивого репортера люциферазы светлячка (12xCSL) (pGL4, Promega), с увеличивающимися количествами mAb 15D11.1 к Jagged-1 (66,7 нМ-0,131 нМ). Клетки SK-MEL-28 характеризовали посредством проточной цитометрии и qPCR и демонстрировали, что они эндогенно экспрессировали высокий уровень рецептора Notch 2 (данные не показаны). Эндогенную экспрессию других членов семейства Notch не выявляли (Notch 1 и Notch 3). 15D11.1 был способен ингибировать сигнальный путь Notch, индуцированный Jagged-1, дозозависимым образом со средним IC_{50} 2,31 нМ (+/-0,56 стандартное отклонение) из n=4 экспериментов.

Вкратце, клетки 293Т/Jagged-1 человека, индуцированные Tet, инкубировали с доксициклином (1 мкг/мл) в течение ночи при 37°C/5% CO₂ для индукции экспрессии Jagged-1 человека. На следующий день индуцированные доксициклином клетки 293Т/Jagged-1 человека (2×10^4) совместно культивировали с клетками SK-MEL-28 (2×10^4), стабильно экспрессирующими репортер люциферазы светлячка 12xCSL (pGL4, Promega), в присутствии увеличивающихся количеств mAb 15D11.1 к Jagged-1 (разбавления 1:2, находящиеся в диапазоне 66,7 нМ-0,131 нМ) в 96-луночной планшете для тканевых культур. Клетки совместно культивировали на протяжении ночи в течение ~18 ч. при 37°C/5%CO₂. На следующий день равный объем One-Glo (Promega) добавляли в каждую лунку и планшеты инкубировали при к.т. в

течение 10 мин с осторожным встряхиванием и считывали на люминометре.

Пример 16. Титрование дозы mAb 15D11.1 к Jagged-1 в ходе анализа с совместным культивированием в отношении активации Notch1 мыши, индуцированного Jagged-1 мыши.

mAb 15D11.1 к Jagged-1 противодействует активации Notch 1 мыши, индуцированного Jagged-1 мыши, в экспериментах по совместному культивированию дозозависимым образом с IC_{50} 7,72 нМ (среднее значение IC_{50} 9,0 нМ +/- 1,47 стандартное отклонение, из n=3 экспериментов).

Клетки 293T, сконструированные для стабильной экспрессии Jagged-1 мыши, совместно культивировали с клетками 293T, стабильно трансфицированными с помощью Notch1 мыши и Notch-восприимчивого репортера люциферазы светлячка (7xCSL) с увеличивающимися количествами mAb 15D11.1 к Jagged-1 (667 нМ-1,3 нМ). 15D11.1 был способен ингибировать сигнальный путь Notch1 мыши, индуцированный Jagged-1 мыши, дозозависимым образом со средним значением IC_{50} 7,72 нМ (+/- 1,47 стандартное отклонение) из n=3 экспериментов. См. фиг. 13.

Вкратце, клетки 293T/Jagged-1 мыши (2×10^4) совместно культивировали с клетками 293T/Notch1 мыши (2×10^4), стабильно экспрессирующими Notch-восприимчивый репортер люциферазы светлячка 7xCSL, в присутствии увеличивающихся количеств mAb 15D11.1 к Jagged-1 (разбавления 1:2, находящиеся в диапазоне 667 нМ-1,3 нМ) в 96-луночном планшете для культивирования тканей. Клетки совместно культивировали на протяжении ночи в течение ~18 ч. при 37°C/5%CO₂. На следующий день равный объем One-Glo (Promega) добавляли в каждую лунку и планшеты инкубировали при к.т. в течение 10 мин с осторожным встряхиванием и считывали на люминометре.

Пример 17. Титрование дозы mAb 15D11.1 к Jagged-1 в нестимулированных и стимулированных культурах бронхосфер.

Влияние обработки mAb (15D11.1) к Jagged-1 на дифференциацию эпителиальных клеток дыхательных путей оценивали с применением 3D-культур бронхосфер, полученных из нормальных здоровых или пораженных заболеванием эпителиальных клеток бронхов (CF & COPD), либо нестимулированных, либо стимулированных с помощью IL-13 (1 нг/мл) в течение 7 дней в присутствии увеличивающихся концентраций 15D11.1 (66,7 нМ-0,131 нМ). 15D11.1 уменьшает экспрессию маркера секреторных клеток (SCGB1A1), бокаловидных клеток (MUC5AC) и активации Notch (NRARP) дозозависимым образом после 7 дней обработки культур, стимулированных или нестимулированных IL-13 (1 нг/мл), и увеличивает экспрессию маркера реснитчатой эпителиальной клетки (DNAI2) в нестимулированных культурах. Результаты были подобны в клетках нормального здорового донора и клетках пораженного заболеванием донора (CF и COPD). Уровни экспрессии выражали относительно гена домашнего хозяйства HPRT1.

Нормальные эпителиальные клетки бронхов человека и эпителиальные клетки бронхов с хронической обструктивной болезнью легких (COPD) приобретали у Lonza. Эпителиальные клетки бронхов с кистозным фиброзом (CF) и среды для дифференциации (UNC ALI среды) получали из Университета Северной Каролины в Чапел-Хилл (UNC). 3D-культивирование бронхосфер с применением клеток 2 пассажа проводили как описано ранее (см. Danahay et al). Вкратце, эпителиальные клетки бронхов человека P1 размножали в среде BEGM (Lonza) в колбе для культивирования тканей T75. После достижения конfluence клетки трипсинизировали, ресуспендировали в средах для дифференциации UNC+3% матригеля (Coating) и размещали с плотностью 6000 клеток/лунка на 60 мкл отвердевшей среды UNC ALL содержащей 25% матригеля, в 96-луночные планшеты с плоским дном. Бронхосферы выращивали в течение 7 дней с повторной подпиткой три раза в неделю. В день 7 культуры стимулировали дополнительно +/- IL-13 (при 1 нг/мл) + 15D11.1 в течение 7 дней. Свежие среды (с или без обработки) меняли через день и дополняли свежим цитокином и обработкой. В день 14 органеллы лизировали и обрабатывали в соответствии с инструкциями производителя платформы Affymetrix QuantiGene для изучения маркеров секреторных клеток (SCGB1A1; фиг. 14A, 14E, 14I, 15A, 15E и 15I), бокаловидных клеток (MUC5AC; фиг. 14B, 14F, 14J, 15B, 15F и 15J), реснитчатых клеток (DNAI2 (фиг. 14C, 14G, 14K, 15C, 15G и 15K) и FOXJ1) и маркера активации Notch (NRARP; фиг. 14D, 14H, 14L, 15D, 15H и 15L).

mAb 15D11.1 к Jag1 уменьшает экспрессию маркера секреторных клеток (SCGB1A1; фиг. 14A, E и I), бокаловидных клеток (MUC5AC; фиг. 14B, F и J) и активации Notch (NRARP; фиг. 14D, H и L), при этом демонстрируя увеличение экспрессии маркера реснитчатых клеток (DNAI2; фиг. 14C, G и K) дозозависимым образом после 7 дней обработки в нестимулированных культурах бронхосферы, полученных из нормальных (фиг. 14A-D) или пораженных заболеванием (CF (фиг. 14E-H) и COPD (фиг. 14I-L)) эпителиальных клеток бронхов. Уровни экспрессии выражали относительно гена домашнего хозяйства HPRT1.

mAb 15D11.1 к Jag1 уменьшает экспрессию маркера секреторных клеток (SCGB1A1; фиг. 15A, E и I), бокаловидных клеток (MUC5AC; фиг. 15B, F и J) и активации Notch (NRARP; фиг. 14D, H и L) дозозависимым образом после 7 дней обработки в культурах бронхосфер, стимулированных IL-13 (1 нг/мл), полученных из нормальных или пораженных заболеванием (CF и COPD) эпителиальных клеток бронхов. Уровни экспрессии выражали относительно гена домашнего хозяйства HPRT1.

Экспрессию генов в 3D-культурах бронхосфер количественно определяли с применением анализа QuantiGene Multiplex (Affymetrix). 30 мкл лизирующего раствора Affymetrix с протеиназой К добавляли в

каждую лунку с 60 мкл бронхофер в соотношении 2:1 и инкубировали при 55°C в течение 30 мин в соответствии с Danahay et al., 2015. 80 мкл образца лизатов переносили в 96-луночный планшет, предоставленный Affymetrix, содержащий 20 мкл раствора для гибридизации с лизирующей смесью, протеиназой K, блокирующим реагентом, набором специфических зондов и набором гранул O/N при 55°C. Наборы зондов содержали гены-мишени: DNAI2(NM_023036); FOXA3(NM_0044971); FOXJ1(NM_001454); HPRT1(NM_000194); MUC5AC(NM_017511); MUC5B(NM_002458); NOTCH3(NM_000435); NRARP(NM_001004354); SCGB1A1(NM_003357) от Affymetrix Panel M17012501 или DNAI2(NM_023036); FOXJ1(NM_001454); HPRT1(NM_000194); MUC5AC(NM_017511); MUC5B(NM_002458); NRARP(NM_001004354); SCGB1A1(NM_003357); ANO1(NM_018043); SLC26A4(NM_000441) от Affymetrix Panel M18013101. На следующий день раствор для промывания, раствор предварительного усиления, раствор усиления и раствор метки зонда стрептавидин-фикоэритрин (SAPE) получали с применением инструкций производителя. Планшеты промывали на устройстве для промывки с магнитной пластиной три раза между каждой стадией. Каждую лунку считывали на приборе FlexMap 3D (Luminex). Чтобы гарантировать то, что уровни были схожими во всех лунках, данные нормализовали по отношению к гену домашнего хозяйства HPRT1.

Пример 18. Профилактическая дозировка антитела к Jag1, которая ингибирует экспрессию гена NRARP сигнального пути Notch и маркерного гена Muc5ac бокаловидной клетки в модели метаплазии бокаловидных клеток мыши, индуцированной посредством интратрахеальной доставки IL-13.

Для интратрахеального (IT) введения IL-13, мышей C57Bl/6 анестезировали с помощью 3-5% изофлурана до эффекта и дозировали с применением затупленного наконечника пипетки для внесения геля, осторожно введенного в трахею через полость рта. Мышей подвешивали на доске за резец с применением нити для сшивания раны, что необходимо для визуализации трахеи. 10 микрограмм IL-13 мыши вводили в 50 микролитров солевого раствора ежедневно в течение трех дней. В день 4 легкие собирали для РНК. Использовали пять групп мышей. Трём группам вводили интратрахеально солевой раствор и предварительно обрабатывали один раз в 1 день без ничего (Naive), 100 мг/кг антитела изотипического контроля (Iso) или 100 мг/кг 15D11.1. Двум группам вводили интратрахеально IL-13 и предварительно обрабатывали один раз в день 1 с помощью 100 мг/кг антитела изотипического контроля (Iso) или 100 мг/кг 15D11.1.

А) Обеспечивается понижающая регуляция гена Nrg1p сигнального пути Notch в легких мышей при интратрахеальной стимуляции солевым раствором или IL-13 во время обработки с помощью 15D11.1.

В) Повышается содержание маркерного гена бокаловидной клетки Muc5ac в легких мышей при интратрахеальной стимуляции IL-13 и содержание снижается при обработке 15D11.1. См. фиг. 16А и В.

Пример 19. Профилактическая дозировка антитела к Jag1, которая приводит к реснитчатому фенотипу эпителиальной клетки дыхательных путей и ингибирует метаплазию бокаловидных клеток в модели астмы, индуцированной овальбумином.

Ремоделирование легочных дыхательных путей мыши, индуцированное аллергеном, (метаплазия бокаловидных клеток) измеряли в модели астмы у мыши, индуцированной овальбумином. В данном исследовании использовали пять групп по восемь мышей (40 мышей всего). Взрослых самок мышей Balb/c (старше 8 недель) сенсibilizировали и стимулировали посредством внутрибрюшинной (i.p.) инъекции 0,2 мл 2% геля гидроксида алюминия (ALUM) (Serva Electrophoretics, 12261, Гейдельберг, Германия) с использованием или без использования 10 мкг антигена овальбумина (OVA) (Worthington Biochemical Corporation, LS003054, Лейквуд, Нью-Джерси) в дни 0 и 14. Группу А сенсibilizировали и стимулировали с помощью i.p. инъекции 0,2 мл раствора одного мл 0,9% солевого раствора в 50 мл геля ALUM. Группы В, С, D и E сенсibilizировали и стимулировали с помощью i.p. инъекции 0,2 мл раствора 2,55 мг OVA, растворенного в одном мл 0,9% солевого раствора в 50 мл геля ALUM. Группы В, С, D и E подвергали ингаляциям распыленного OVA, чтобы вызвать антиген-индуцированное воспаление легкого и метаплазию бокаловидных клеток в легких. Для стимуляции распыленным OVA мышей помещали в коробку из плексигласа и аэрозольный OVA распыляли внутрь коробки посредством распылителя (PARI Respiratory Equipment, распылитель LC STAR и компрессор Proneb Ultra II, Мидлоттиан, Вирджиния), заполненного 1% овальбумином в солевом растворе (0,01 г/мл), в течение 20 мин в дни 21, 22 и 23. В день 26 проводили 20-минутную стимуляцию распыленным OVA с использованием 5% овальбумина в солевом растворе. Группу А подвергали ингаляции распыленным солевым раствором без OVA. Группам А и В вводили антитело изотипического контроля (100 мг/кг, PL-35304) и группам С (1 мг/кг), D (10 мг/кг) и E (100 мг/кг) вводили mAb 15D11.1 человека к <Jag-1> человека (PL-42541).мг/кг). Всем группам дозы вводили внутривенно в хвостовую вену в объеме 5 мл/кг в дни 0, 7, 14 и 20. В день 27 мышей подвергали эвтаназии и легкие наполняли 10% нейтральным забуференным формалином через трахеальные канюли. Наполненные легкие погружали в формалин на по меньшей мере 24 ч. После помещения в парафиновые блоки легкие разрезали (5 мкм) и размещали на предметных стеклах. Срезы легких окрашивали Шифф-йодной кислотой (PAS) для оценки содержания муцина.

Фиг. 17.

А) Двойное иммунофлюоресцентное окрашивание применяли для визуализации содержания секреторных и реснитчатых клеток в эпителии дыхательных путей. Несенсибилизированные и сенсibilизи-

рованные/стимулированные OVA дыхательные пути имеют преимущественно фенотип секреторной клетки, при этом более реснитчатый фенотип клетки наблюдали у сенсibilизированных/стимулированных OVA мышей, которых обрабатывали 15D11.1.

В) Иллюстративные изображения эпителия дыхательных путей с муцином, окрашенным PAS.

С) Содержание муцина, измеренное посредством стереологической методики, в эпителии дыхательных путей уменьшается дозозависимым образом посредством обработки 15D11.1.

Пример 20. Терапевтическая дозировка нейтрализующего Ab к Jag1 в модели астмы, индуцированной овальбумином, ингибирует экспрессию гена секреторной клетки.

В модели астмы OVA у мышей, пяти группам мышей дозы вводили в день 22 (терапевтическая дозировка). Одну группу не сенсibilизировали к OVA и вводили 100 мг/кг антитела изотипического контроля (солевой раствор-Iso). Одну группу сенсibilизировали/стимулировали OVA и вводили 100 мг/кг антитела изотипического контроля (Iso). Три группы мышей сенсibilизировали/стимулировали OVA и вводили 10, 30 или 100 мг/кг 15D11.1

Фиг. 18A 15D11.1 ингибировали экспрессию маркера секреторных клеток гена Scgbl1 в ткани легких мыши дозозависимым образом ED₅₀ с дозами 10-30 мг/кг. 15D11.1 также в значительной степени ингибирует маркеры бокаловидных клеток генов (фиг. 18B) Muc5ac, (фиг. 18C) Muc5b и (фиг. 18D) и генов Nrg1 сигнального пути Notch.

Пример 21. Обработка антителом к Jag1, которая уменьшает слизистую обструкцию дыхательных путей в модели слизисто-обструктивного заболевания легкого у трансгенной мыши b-ENaC.

У трансгенных (Tg) мышей b-ENaC развивается слизистая обструкция дыхательных путей (Livraghi-Butrico, A., et al., 2012, Genetically determined heterogeneity of lung disease in a mouse model of airway mucus obstruction. *Physiol Genomics*, 44: 470-484). 100 мг/кг 15D11.1 или 100 мг/кг антитела изотипического контроля вводили раз в неделю в течение трех недель трансгенным (Tg) мышам b-ENaC и контрольным особям дикого типа одного помета. Легкие собирали через четыре недели после первой дозы антитела и заключали в парафин, разрезали и окрашивали с помощью PAS для слизи. Тяжесть патологии легкого оценивали полуколичественно по шкале с диапазоном от 0 до 3 для оценки слизистой пробки дыхательных путей: 0 нормальные легкие, 1 скудное количество PAS-положительного материала, выстилающего эпителий в средних/крупных дыхательных путях, 2 умеренное количество PAS-положительного материала и не более 1 дыхательного пути среднего размера с обструкцией, 3 среднее количество PAS-положительного материала и более 1 дыхательного пути среднего размера с обструкцией.

Фиг. 19A. Иллюстративные изображения эпителия дыхательных путей с муцином, окрашенным PAS. Фиг. 19B. Размер слизистой пробки в легких уменьшали с помощью обработки 15D11.1.

Пример 22. Дозировка антитела к Jag1 ингибирует уменьшение содержания муцина в дыхательном эпителии обезьян.

4 еженедельные дозы 15D11.1 50 мг/кг SC вводили яванским макакам. В день 28 после первой дозы обезьян умерщвляли и легкие обрабатывали и окрашивали с помощью PAS для оценки содержания муцина.

Иллюстративные изображения эпителия дыхательных путей яванских макак с муцином, окрашенным с помощью PAS. 15D11.1 уменьшает содержание муцина (т.е. число бокаловидных клеток) в дыхательном эпителии (фиг. 20D-F) по сравнению с введением обезьянам только среды-носителя (фиг. 20A-C).

Пример 23. Фармакокинетика антитела 15D11.1.

Фармакокинетический профиль различных уровней дозы антитела 15D11.1 после однократной внутривенной (IV) или подкожной (SC) инъекции оценивали у мышей BALB/c и яванских макак. Образцы сыворотки крови собирали и анализировали концентрации антитела с помощью твердофазного иммуноферментного анализа.

Клиренс антитела 15D11.1 после однократного внутривенного или подкожного введения различных доз антитела (фиг. 21A) мышам и (фиг. 21B) яванским макакам. Профили клиренса у яванских макак проявляют мишень-опосредованный характер при дозах менее 10 мг/кг.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> AMGEN INC.

<120> АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИЕ С JAGGED1

<130> A-2156-WO-PCT

<140> PCT/US 18/XXXXXX

<141> 2018-05-30

<150> 62/512, 805

<151> 2017-05-31

<160> 358

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1

<211> 321

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 1

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
60

atcacttgtc gggcgagtc gggattagc gactggtag cctggatca gcagaaacca
120

gggaaagccc ctaagctcct gatctttgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatcc
180

aggttcagcg gcagtgaatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct
240

gaagatthtg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa
300

gggacacgac tggagattca a
321

<210> 2

<211> 357

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 2

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgactgggt ccgccaggct
120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggatg atggaagtaa tgaatactat
180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat
240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagacatgac
300

cacagtcact acggthttga ctactggggc cagggaaacc tggtcaccgt atcctca
357

045562

<210> 3
 <211> 107
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 3

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

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

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

Phe Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Glu 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 Ala Asn Ser Phe Pro Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Gln
 100 105

<210> 4
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 4

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

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

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

045562

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 5
 <211> 330
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 5
 cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc
 60

tctctgactg gaaccagcag tgccgttggt ggtcataact ttgtctcctg gtaccaacag
 120

taccagggca aagccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcagggggt
 180

tctactcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgaccat ctctgggctc
 240

caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcttata caagcagcag cacttgggtg
 300

ttcggcggag ggaccaggct gaccgtccta
 330

<210> 6
 <211> 360
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 6
 caggtcacct tgaaggagtc tggctctgtg ctgggtgaaac ccacagagac cctcacgctg
 60

045562

acctgcaccg tctctggggtt ctactcagc aatgctgaaa tgggtgtgag ctggatccgt
120

cagccccag ggaaggcctt ggagtggctt gcacaccttt tttcgaatga cgaaaaatcc
180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccagggtg
240

gtccttacca tgaccgacct ggaccctgtg gacacagcca cctattactg tgcacggctcg
300

tttaactgga actacgactt tgactactgg ggccagggaa cctgggtcac cgtctcctca
360

<210> 7

<211> 110

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 7

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Ala Val Gly Gly His
20 25 30

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

Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Thr Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 8

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 8

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

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

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

Trp Leu Ala His Leu Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asp Leu Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 9

<211> 318

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 9

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc
60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagg agcaacttag cctggtacca gcagaaagct
120

ggccaggctc ccaggctcct catcgatggt gcatccacca gggccactgg cataacagcc
180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct
240

gaagatthtg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctacttt cggccctggg
300

accaaagtgg atatcaaa
318

<210> 10
<211> 354
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 10
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctcggagac cctgtccctc
60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtagtt actactgggg ctggatccgc
120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatggtgg gaacacctac
180

tacaaccctg cctcaagag tcgagtcacc atatccatag acacgtccaa gaaccagttc
240

tcctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgggagaa
300

ctgoggaggg cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ttca
354

<210> 11
<211> 106
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 11

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn
20 25 30

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

Asp Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Thr Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 12
 <211> 118
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 12

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

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

Cys Ala Gly Glu Leu Arg Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 13
 <211> 333
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

045562

<400> 13
aattttatgc tgactcagcc ccaactctgtg tcggagtctc cggggaagac ggtaaccatc
60

tcctgcaccg gcagcagtga cagcattgcc agcaactatg tgcagtggta ccagcagcgc
120

ccgggcagtt cccccaccac tgtgatcttt gaggataacc aaagaccctc tggggtcctt
180

gatcggttct ctggctccat cgacagctcc tccaactctg cctccctcac catctctgga
240

ctgaagcctg aggacgagge tgactactac tgtcagtctt atgatagcag caatcatgtg
300

gtattcggcg gagggacca gctgaccgtc cta
333

<210> 14
<211> 363
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 14
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt tactatggca tgcactgggt ccgccaggct
120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatgggatg atggaagtaa taaatactat
180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat
240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcat
300

gactacggtg tcctgtacta ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc
360

tca
363

<210> 15
<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 15

045562

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

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

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
35 40 45

Ile Phe Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
85 90 95

Ser Asn His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 16

<211> 121

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 16

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

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

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

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

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

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

045562

85

90

95

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 17
 <211> 318
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 17
 tcctttgaac tgacacagcc accctcgggtg tcagtgtccc caggacagac ggccaggatc
 60

acctgctctg gagatgcatt gccaaagcaa tatgcttatt ggtaccggca gaagccaggc
 120

caggccccctg tactggtaat atataaagac agtgagagggc cctcagggat ccatgagcga
 180

ttctctggct ccacctcagg gacaacagtc acgttgacca tcagtggagt ccaggcagaa
 240

gacgaggctg actattactg tcaatcaaca gacagaagag gtactgtgtt cggcggaggg
 300

accaagttga ccgtccta
 318

<210> 18
 <211> 369
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 18
 cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctgggtgaaac ccacacagac cctcacgctg
 60

acctgcacct tctctggggtt ctactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt
 120

cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgc
 180

tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccagggtg
 240

045562

gtccttaca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga
300

catggctacg ataggatgcg tgatgctttt gatatctggg gccaaaggac aatggtcacc
360

gtctcttca
369

<210> 19
<211> 106
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 19

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

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

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

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

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

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

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

<210> 20
<211> 123
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 20

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

045562

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

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

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

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala His Arg His Gly Tyr Asp Arg Met Arg Asp Ala Phe Asp Ile
 100 105 110

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

<210> 21
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 21
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccagacacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc
 60

ctctcctgca gggccagtca gatttttagc agcagttact tagcctggta ccagcagaaa
 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctct ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca
 180

gacaggttca gtggcagtggt gtctgggtca gacttactc tcaccatcag cagactggag
 240

cctgaggatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcatgcag ttttggccag
 300

gggaccaagc tggagatcaa a
 321

<210> 22
 <211> 381

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 22

caggtgcagt tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggt
60tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctacttta tacactgggt gcgacaggcc
120cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac
180gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag tacagtctac
240atggagctta gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag
300gagggagcag tggctggtac agactactac ttctacggta tggacgtctg gggccaaggg
360accacggtca cegtctcctc a
381

<210> 23

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 23

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Cys

045562

85

90

95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 24

<211> 127

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 24

Gln 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 Ser Tyr
 20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Asp Gln Glu Gly Ala Val Ala Gly Thr Asp Tyr Tyr Phe Tyr
 100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 25

<211> 336

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 25

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc
 60

045562

atctcctgca ggtctagtca gagcctccta catagtcatg gatacagcta tttgaattgg
120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatcc attgggttc taatcgggcc
180

tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagaatttac actgagaatc
240

agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagttct gctaactccg
300

atcacccctcg gccaaaggac acgactggag attaaa
336

<210> 26
<211> 360
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 26
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct
120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaaataa taaatactat
180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagac cacgctgtat
240

ctgcaaatga acagcctgag acctgaggac acggctgtgt tttactgtgc gagagatgcc
300

agtgggagct ccctctacct tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca
360

<210> 27
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 27

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

045562

20

25

30

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

Pro Gln Leu Leu Ile His Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Leu Leu Thr Pro Ile Thr Leu Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 28

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 28

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

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

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys
85 90 95

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 29
 <211> 336
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 29
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc
 60

atctcctgca ggtctagtca gaggctcctg catagtcatg gatacaacta tttgaattgg
 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacac ctctgatct attgggttc taatcgggcc
 180

tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagaatttac actgaaaatc
 240

agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagttct acaaaactccg
 300

atcacccctcg gccaaaggac acgactggag attaaa
 336

<210> 30
 <211> 360
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 30
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc
 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgactgggt ccgccaggct
 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa aaaatactat
 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat
 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatgcc
 300

agtgggagct cccttactc tgactactgg ggccagggaa tcctggtcac cgtctcctca
 360

045562

<210> 31
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 31

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Leu Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 32
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 32

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

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

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

045562

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

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

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

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

Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 33
 <211> 336
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 33
 gatattgtga tgactcagtc tccaactctcc ctgcccgtca cccttgagaga gccggcctcc
 60

atctcctgca ggtctagtca gggcctcctg catagtcatg gataccacta tttgaattgg
 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc
 180

tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagaatttac actgaaaatc
 240

agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagttct acaaactccg
 300

atcacctcgc gccaaaggac acgactggag attaaa
 336

<210> 34
 <211> 360
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 34
 cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc
 60

045562

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct
120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacagtt atatcaaaag atggaagtta taaatactat
180

gcggactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat
240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagggatgcc
300

agtgggagct ccctctactt agactactgg ggccagggta ccctggtcac cgtctcctca
360

<210> 35
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 35

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Gly Leu Leu His Ser
20 25 30

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

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

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

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

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Leu Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 36
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 36

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 37

<211> 330

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 37

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccс ccgggcagag ggtcaccatc
60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agaaatactg taaactggta ccagcagctc
120

ccaggaacgg cccccaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtcctc
180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagtctccc tggccatcag tgggctccag
240

tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tgggtgtgga
300

ttcggcggag ggaccaagtt gaccgtccta
330

<210> 38
<211> 360
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 38
caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct
120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatgggatg atggaagtaa taaataccat
180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagga cacgctgtat
240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gggggacttt
300

gcttacttct actacgggat ggacgtctgg ggccaagga ccacggtcac cgtctcctca
360

<210> 39
<211> 110
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 39

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Arg Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

<400> 41
 tcctatgagc tgaccagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacagac ggccaggatc
 60

acctgctctg gagatgcttt gccaaaggcaa tatacttatt ggtaccagca gaaaccaggc
 120

caggccccctg ttctgggtgat atttaaagac actgcgaggc cctcagggat ccctgagcga
 180

ttctctggct ccagctcagg gacaacagtc acgttgacca tcagtggagt ccaggcagaa
 240

gacgaggctg actattactg tcaatcaaca gacagaagtg gtactgtggt cggcggaggg
 300

accaagctga ccgtccta
 318

<210> 42
 <211> 369
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 42
 cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg
 60

acctgcacct tctctggggt ctcaactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt
 120

cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcaactcattt attggaatga tgataagcgc
 180

tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccagggtg
 240

gtccttaca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgacacaga
 300

catggctacg ataggatgcg tgatgctttt gatatctggg gccaaaggac aatggtcacc
 360

gtctcttca
 369

<210> 43
 <211> 106
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

045562

<400> 43

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

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

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

Lys Asp Thr Ala Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

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

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

<210> 44

<211> 123

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 44

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

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

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

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

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

045562

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Arg His Gly Tyr Asp Arg Met Arg Asp Ala Phe Asp Ile
100 105 110

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

<210> 45
<211> 336
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 45
gaaattgtga tgaccagac tccattctct ctgtccgtca ccctggaca gccggcctcc
60

atctcctgca agtctagtca gacctcctg catagtagtg gaaagaccta tttgtattgg
120

tacctgcaga agccaggcca gcctccacag ctctgatct atgaagtttc caaccggttc
180

tctggagtgc cagatagggt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac actgaaaatc
240

agccgggtgg aggctgagga tgttgggggt tatttctgca tgcaaagtat acagcttccg
300

tggacgttcg gccaaaggac caaggtgga atcaaa
336

<210> 46
<211> 363
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 46
caggtgcagc tgacagagtc gggccagga ctggtgaagc cttcccagac cctgtccctc
60

acctgcactg tctctgggtg ctccatcaac agtggtggtt actactggag ctggatccgc
120

cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct cttacagtgg gagcacctac
180

tacaaccctg cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acagctctaa gaaccagttc
240

045562

tccctgaggc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag
300

agccctacgg tgactacggc ttttgatc tggggccaag ggacaaaggt caccgtctct
360

tca
363

<210> 47
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 47

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

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

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

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

Ile Gln Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 48
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 48

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

045562

<211> 378
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 50
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cctcacagac cctgtccctc
60

acctgcaactg tctctgggtg ctccatcagc agtgggtggtt acgactggag ctggatccgc
120

cagcaccscag ggaagggcct ggagtggatt gggaacattt attacagtgg gaggacctac
180

tacaaccscgt ccctcaagag tcgaattacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc
240

tccttgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat
300

cgcccttatg gaggtaattc cggctactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc
360

acggtcaccg tctcccca
378

<210> 51
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 51

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

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

Leu Asn Trp Cys Arg Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Gln Phe Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Phe Ser Gly Leu Gln Thr
65 70 75 80

045562

Glu Tyr Val Ala Arg Tyr Tyr Gly Gln Arg Thr Tyr Asn Ala Leu Pro
85 90 95

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

<210> 52
<211> 126
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 52

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Asp Arg Pro Tyr Gly Gly Asn Ser Gly Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Pro
115 120 125

<210> 53
<211> 327
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 53

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc

60

ctctcctgca gggccagtca gactattagc agcagctact tagcctggta ccagcagaga
120

cctggccagg ctcccaggct ccttatgtat ggtgcatcca acagggcatc tggcatccca
180

gtcaggttca gtggcggtgg gtgtgggaca gacttcactt tcaccatcag cagactggat
240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta actcacccat gtgcagtttt
300

ggccagggga ccaaggtgga gatcaaa
327

<210> 54
<211> 378
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 54
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cctcacagac cctgtccctc
60

acctgcaactg tctctgggtgg ctccatcagc agtgggtggtt acgactggag ctggatccgc
120

cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggaacattt attacagtgg gaggacctac
180

tacaaccggt ccctcaagag tcgaattacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc
240

tccttgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat
300

cgcccttatg gaggtaatc cggctactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc
360

acggtcaccg tctcccca
378

<210> 55
<211> 109
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 55

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

045562

Cys Ala Arg Asp Arg Pro Tyr Gly Gly Asn Ser Gly Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Pro
115 120 125

<210> 57
<211> 318
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 57
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga gagagccacc
60

ctctcctgca gggccagtca gagtgtagg agcaacttag cctggtacca gcagaaacct
120

ggccaggctc ccaggctcct catcgatggt gcatccacca gggccactgg catcacagcc
180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct
240

gaagatdddg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggctacttt cggccctggg
300

accaaagtgg atatcaaa
318

<210> 58
<211> 354
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 58
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc
60

acctgactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actattgggg ctggatccgc
120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatggtgg gaacacctac
180

tacaaccgct ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc
240

tcctgaagc tgagctctgt gaccgcccga gacacggctg tgtattactg tgcgggagaa
300

045562

ctgCGGaggg cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ttca
354

<210> 59
<211> 106
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 59

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn
20 25 30

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

Asp Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Thr Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 60
<211> 118
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 60

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

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

045562

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Gly Glu Leu Arg Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 61
<211> 318
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 61
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc
60

ctctcctgca gggccagtca gagggttagg agcaacttag cctggtacca gcagaaacct
120

ggccaggctc ccaggctcct catcgatggt gcatccacca gggccactgg catcacagcc
180

aggttcagtg gcagtggttc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct
240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctacttt cggccctggg
300

accaaagtgg atatcaaa
318

<210> 62
<211> 354
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

045562

<400> 62
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc
60

acctgcaactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtagtt actactgggg ctggatccgc
120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatggtgg gaacacctac
180

tacaaccctg ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc
240

tccttgaagc tgagctctgt gaccgcccga gacacggctg tgtattactg tgcgggagaa
300

ctgcccggagg cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ttca
354

<210> 63
<211> 106
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 63

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn
20 25 30

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

Asp Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Thr Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 64

045562

<211> 118
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 64

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Gly Glu Leu Arg Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 65
<211> 321
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 65

gacatccaga tgaccagtc tccgtcctcc ctgtgtgcat ctgtaggaga cacagtcacc
60

atctcttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca
120

gggaaagccc ctaagcgcct gatttatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca
180

aggttcagcg gcagtgatt tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcgt

240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatattt acccgtgcag ttttggccag
300

gggaccaagc tggagatcaa a
321

<210> 66
<211> 363
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 66
caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctttggca tgcactgggt ccgccaggct
120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt ttatcatttg atggaataa taaatactat
180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat
240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg
300

gggtataact ggaactacga ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc
360

tca
363

<210> 67
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 67

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

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

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

045562

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

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

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

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 68

<211> 121

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 68

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Gly Tyr Asn Trp Asn Tyr Asp Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 69
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 69
 tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc
 60

acatgtcaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga
 120

caggccccctg tacttgtcat ctatggtaaa aacatccggc cctcagggat cccagaccga
 180

ttctctgcct ccaggtcagg aaatacagct gccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa
 240

gatgaggctg actattactg taactcccgg gacagcagtg gtgacatgt gatattcggc
 300

ggagggacca aggtgaccgt ccta
 324

<210> 70
 <211> 360
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 70
 caggtgсаас tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc
 60

acctgcactg tctctgggtg ctccgtcagc agtggtggtg actactggag ctggatccgg
 120

cagccccag ggaagggact ggagtggatt ggttatatct attacactgg gagcaccaac
 180

tacaaccct ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgttcaa gcaccagttc
 240

tccgtgaatc tgacctctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattattg tgcgagatcg
 300

gggtgtagca tggctcgctt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca
 360

<210> 71
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 71

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

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

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

Gly Lys Asn Ile Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser
 50 55 60

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

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

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

<210> 72

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 72

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

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

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

045562

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

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

Cys Ala Arg Ser Gly Val Ala Met Ala Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 73
<211> 330
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 73
aattttatgc tgactcagcc ccactctgtg tcggagtctc cggggaagac ggtaaccatc
60
tcctgcaccc gcagcagtgg cagcattgtc agcaactatg tgcagtggta ccaacagcgc
120
ccgggcagtt cccccacat tgtgatctat gaggataatc aaagaccctc tggggtcct
180
gatcggttct ctggctccat cgacagctcc tcgaactctg cctccctcac catctctgga
240
ctgaagactg aggacgaggc tgactactat tgtcagtctt atgatagcag caatcaggtg
300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta
330

<210> 74
<211> 363
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 74
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc
60
atctgcaactg tctctgggtgg ctccatcagc agtgggtggct accactggag ctggatccgc
120
cagcaccacag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgagg gaggacctac

045562

180

tacaaccggt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc
240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tatattactg tgcgagagag
300

actacggtgg taaaggggta cttcgatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc
360

tca
363

<210> 75
<211> 110
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 75

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Val Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Ile Val
35 40 45

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

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

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

Ser Asn Gln Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 76
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 76

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

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

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Glu Thr Thr Val Val Lys Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 77

<211> 330

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 77

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggacc ccgggcagag ggtcaccatc
 60

tcttggtctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tattctggta ccagcagctc
 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatcttt aggaataatc agcggcctc aggggtcct
 180

gaccgattct ttggctcaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg
 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggttgggtg
 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta

330

<210> 78
 <211> 360
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 78
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctggggggtc ccttagactc
 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt tacgcctgga tgggctgggt ccgccaggct
 120

ccaggggaagg ggctggagtg gattggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca
 180

gactacgctg caccctgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg
 240

ctgtatctgc aatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca
 300

gatggggcac tggcccccca cggctactgg ggccagggaa ccttggtcac cgtctcctca
 360

<210> 79
 <211> 110
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 79

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

Tyr Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Phe Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Phe
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

045562

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga tagagccacc
60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttaga agcaacttag cctggtacca gcagaaacct
120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc
180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct
240

gaagatthtg cagthtatta ctgtcagcaa tacactgact ggcccactth cggcggaggg
300

accaaggtgg agatcaaa
318

<210> 82
<211> 357
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 82
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc
60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt acttctggag ctggatccgc
120

cagcaccscag ggaagggcct ggagtggatt ggggtacatct attacagtgg gagcacctac
180

tacaaccscgt cctcaagag tgcagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc
240

tccttgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagatgg
300

ggagcagcag ccggctthga ctattggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca
357

<210> 83
<211> 106
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 83

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

045562

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

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

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

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

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

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

<210> 84
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 84

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

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

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Trp Gly Ala Ala Ala Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 85
<211> 336
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 85
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca ccctggaga gccggcctcc
60

atctcctgca ggtctagtca gaggctccta catagtcatg gatacagcta tttgaattgg
120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatcc attggggttc taatcgggcc
180

tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagaatttac actgagaatc
240

agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattattgca tgcaagttct gctaactccg
300

atcacctcgc gccaaaggac acgactggag attaaa
336

<210> 86
<211> 360
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 86
caggtgcagc tgggtgagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgactgggt ccgccaggct
120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaataa taaatactat
180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat
240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatgcc
300

agtggggagct ccctctacct tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca

360

<210> 87
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 87

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile His Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

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

Leu Leu Thr Pro Ile Thr Leu Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 88
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 88

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

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

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

045562

35	40	45																		
Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Asn	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val					
50						55						60								
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr					
65					70					75				80						
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys					
				85					90					95						
Ala	Arg	Asp	Ala	Ser	Gly	Ser	Ser	Leu	Tyr	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln					
			100					105					110							
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser													
		115					120													

<210> 89
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 89
 cgggscgagtc agggatttag cgaactgggta gcc
 33

<210> 90
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 90
 gctgcatcca gtttgcaaag t
 21

<210> 91
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 91
 caacaggcta acagtttccc gatcacc
 27

<210> 92
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 92

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asp Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 93
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 93

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 94
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 94

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr
 1 5

<210> 95
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 95
 actggaacca gcagtgccgt tgggtggtcat aactttgtct cc
 42

<210> 96
 <211> 21
 <212> ДНК

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Trp Val
1 5 10

<210> 101
<211> 33
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 101
agggcscagtc agagtgttag gagcaactta gcc
33

<210> 102
<211> 21
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 102
ggtgcatcca ccagggccac t
21

<210> 103
<211> 24
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 103
cagcagtata ataactggcc tact
24

<210> 104
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 104

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 105
<211> 7

<212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 105

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5

<210> 106
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 106

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Thr
 1 5

<210> 107
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 107
 асссгсагса гтгасагсат тгссгагсаас татгтгсгаг
 39

<210> 108
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 108
 гаггатаасс аагаассстс т
 21

<210> 109
 <211> 30
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 109
 cagtcttatg atagcagcaa tcatgtgga
 30

<210> 110
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 110

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

<210> 111
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 111

Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5

<210> 112
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 112

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Asn His Val Val
 1 5 10

<210> 113
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 113
 tctggagatg cattgссааа gсааtаtgct tat
 33

<223> Антитело или его часть.

<400> 118

Gln Ser Thr Asp Arg Arg Gly Thr Val
1 5

<210> 119

<211> 36

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 119

agggccagtc agatTTTTtag cagcagttac ttagcc
36

<210> 120

<211> 21

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 120

ggtgcatcca gcagggccac t
21

<210> 121

<211> 24

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 121

cagcagtatg gtagtcatg cagt
24

<210> 122

<211> 12

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 122

Arg Ala Ser Gln Ile Phe Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 123
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 123

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 124
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 124

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Cys Ser
1 5

<210> 125
<211> 48
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 125
aggctctagtc agagcctcct acatagtcac ggatacagct atttgaat
48

<210> 126
<211> 21
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 126
ttgggttcta atcgggcctc c
21

<210> 127
<211> 27
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 127

atgcaagttc tgctaactcc gatcacc
27

<210> 128

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 128

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Ser Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 129

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 129

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 130

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 130

Met Gln Val Leu Leu Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 131

<211> 48

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 131

aggtctagtc agagcctcct gcatagtcatt ggatacaact atttgaat

48

<210> 132
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 132
 ttgggttcta atcgggсctc c
 21

<210> 133
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 133
 atgсаagttc tacaаactcc gatcacc
 27

<210> 134
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 134

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

<210> 135
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 135

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
 1 5

<210> 136
 <211> 9
 <212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 136

Met Gln Val Leu Gln Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 137

<211> 48

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 137

agggtctagtc agggcctcct gcatagtcacat ggataccact atttgaat
48

<210> 138

<211> 21

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 138

ttgggttcta atcgggcctc c
21

<210> 139

<211> 27

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 139

atgcaagttc tacaactcc gatcacc
27

<210> 140

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 140

045562

Arg Ser Ser Gln Gly Leu Leu His Ser His Gly Tyr His Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 141
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 141

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 142
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 142

Met Gln Val Leu Gln Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 143
<211> 39
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 143
tctggaagca gctccaacat cggaagaaat actgtaaас
39

<210> 144
<211> 21
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 144
agtaataatc agcggccctc a
21

<210> 145
<211> 33

<212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 145
 gcagcatggg atgacagcct gaatggtgtg gta
 33

<210> 146
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 146

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Arg Asn Thr Val Asn
 1 5 10

<210> 147
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 147

Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5

<210> 148
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 148

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val
 1 5 10

<210> 149
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 149
 tctggagatg ctttgccaag gcaatatact tat
 33

<210> 150
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 150
 aaagacactg cgaggcctc a
 21

<210> 151
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 151
 caatcaacag acagaagtgg tactgtg
 27

<210> 152
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 152
 Ser Gly Asp Ala Leu Pro Arg Gln Tyr Thr Tyr
 1 5 10

<210> 153
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 153
 Lys Asp Thr Ala Arg Pro Ser
 1 5

<210> 154
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 154

Gln Ser Thr Asp Arg Ser Gly Thr Val
 1 5

<210> 155
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 155
 aagtctagtc agagcctcct gcatagtagt ggaagacct attgtat
 48

<210> 156
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 156
 gaagtttcca accggttctc t
 21

<210> 157
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 157
 atgcaaagta tacagcttcc gtggacg
 27

<210> 158
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 158

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 159

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 159

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 160

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 160

Met Gln Ser Ile Gln Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 161

<211> 33

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 161

cgggtgagtc aggacattaa cagttattta aat
33

<210> 162

<211> 21

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 162

agtgcattcca atttgcaatc t
21

<210> 163
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 163
 саассггастт асаатгссст тссгасг
 27

<210> 164
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 164

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

<210> 165
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 165

Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser
 1 5

<210> 166
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 166

Gln Arg Thr Tyr Asn Ala Leu Pro Thr
 1 5

<210> 167
 <211> 36
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 167

agggccagtc agactattag cagcagctac ttagcc
36

<210> 168

<211> 21

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 168

ggtgcatcca acagggtcat t
21

<210> 169

<211> 30

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 169

cagcagtatg gtaactcacc catgtgcagt
30

<210> 170

<211> 12

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 170

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

<210> 171

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 171

Gly Ala Ser Asn Arg Val Ile

1

5

<210> 172
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 172

Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Met Cys Ser
 1 5 10

<210> 173
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 173
 agggcagtc agagtgttag gagcaactta gcc
 33

<210> 174
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 174
 ggtgcatcca ccagggccac t
 21

<210> 175
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 175
 cagcagtata ataactggcc tact
 24

<210> 176
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 176

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn Leu Ala
 1 5 10

<210> 177
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 177

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5

<210> 178
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 178

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Thr
 1 5

<210> 179
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 179
 agggccagtc agagtgttag gagcaactta gcc
 33

<210> 180
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 180

ggtgcatcca ccagggccac t
21

<210> 181
<211> 24
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 181
cagcagtata ataattggcc tact
24

<210> 182
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 182

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 183
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 183

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 184
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 184

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Thr
1 5

<210> 185

<211> 33
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 185
 cgggcaagtc aggacattag aaatgattta ggc
 33

<210> 186
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 186
 gttgcatcca gtttgcaaaag t
 21

<210> 187
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 187
 ctacagcata atatttaccс gtgcagt
 27

<210> 188
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 188
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10

<210> 189
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 189

Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 190

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 190

Leu Gln His Asn Ile Tyr Pro Cys Ser
1 5

<210> 191

<211> 33

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 191

caaggagaca gcctcagaac ctattatgca agc
33

<210> 192

<211> 21

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 192

ggtaaaaaaca tccggcctc a
21

<210> 193

<211> 33

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 193

aactccccggg acagcagtgg tgaccatgtg ata
33

<210> 194

<211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 194

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10

<210> 195
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 195

Gly Lys Asn Ile Arg Pro Ser
 1 5

<210> 196
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 196

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His Val Ile
 1 5 10

<210> 197
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 197
 асссгсагса гтггсагсат тгтсгсаас татгтгсг
 39

<210> 198
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 198
gaggataatc aaagaccctc t
21

<210> 199
<211> 27
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 199
cagtcttatg atagcagcaa tcaggtg
27

<210> 200
<211> 13
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 200

Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Val Ser Asn Tyr Val Gln
1 5 10

<210> 201
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 201

Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 202
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 202

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Asn Gln Val
1 5

<210> 203
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 203
 tctggaagca gctccaacat cggaagtaat tatgtattc
 39

<210> 204
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 204
 aggaataatc agcggcctc a
 21

<210> 205
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 205
 gcagcatggg atgacagcct gagtggttgg gtg
 33

<210> 206
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 206

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Phe
 1 5 10

<210> 207
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 207

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5

<210> 208
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 208

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val
 1 5 10

<210> 209
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 209
 agggccagtc agagtgttag aagcaactta gcc
 33

<210> 210
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 210
 ggtgcatcca ccagggccac t
 21

<210> 211
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 211
 cagcaataca ctgactggcc cact
 24

<210> 212
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 212

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn Leu Ala
 1 5 10

<210> 213
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 213

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5

<210> 214
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 214

Gln Gln Tyr Thr Asp Trp Pro Thr
 1 5

<210> 215
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 215
 aggtctagtc agagcctcct acatagtcac ggatacagct atttgaat
 48

<210> 216
 <211> 21
 <212> ДНК

Met Gln Val Leu Leu Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 221
<211> 15
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 221
agttatggca tgcac
15

<210> 222
<211> 51
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 222
gttatatggg atgatggaag taatgaatac tatgcagact ccgtgaaggg c
51

<210> 223
<211> 30
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 223
catgaccasa gtcactacgg ttttgactac
30

<210> 224
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 224

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 225
<211> 17

<212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 225

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

Gly

<210> 226
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 226

His Asp His Ser His Tyr Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 227
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 227
 aatgctgaaa tgggtgtgag c
 21

<210> 228
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 228
 cacctttttt cgaatgacga aaaatcctac agcacatctc tgaagagc
 48

<210> 229
 <211> 30
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 229

tcggtttaact ggaactacga ctttgactac
30

<210> 230

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 230

Asn Ala Glu Met Gly Val Ser
1 5

<210> 231

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 231

His Leu Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 232

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 232

Ser Phe Asn Trp Asn Tyr Asp Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 233

<211> 21

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 233

agtggtagtt actactgggg c
21

<210> 234
<211> 48
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 234
agtatctatt atggtgga caccctactac aaccctccc tcaagagt
48

<210> 235
<211> 24
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 235
гаactgcgga gggcttttga tatc
24

<210> 236
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 236

Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5

<210> 237
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 237

Ser Ile Tyr Tyr Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 238
<211> 8

<212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 238

Glu Leu Arg Arg Ala Phe Asp Ile
 1 5

<210> 239
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 239
 tactatggca tgcac
 15

<210> 240
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 240
 gttatatggt atgatggaag taataaatac tatgcagact ccgtgaaggg c
 51

<210> 241
 <211> 36
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 241
 gatcatgact acggtgtcct gtactacttt gactac
 36

<210> 242
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 242

Tyr Tyr Gly Met His
1 5

<210> 243
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 243

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

Gly

<210> 244
<211> 12
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 244

Asp His Asp Tyr Gly Val Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 245
<211> 21
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 245
actagtggag tgggtgtggg c
21

<210> 246
<211> 48
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 246
ctcatttatt ggaatgatga taagcgtac agcccatctc tgaagagc

48

<210> 247
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 247
 agacatggct acgataggat gcgtgatgct tttgatatc
 39

<210> 248
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 248

Thr Ser Gly Val Gly Val Gly
 1 5

<210> 249
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 249

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

<210> 250
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 250

Arg His Gly Tyr Asp Arg Met Arg Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 251
 <211> 15

<212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 251
 agctacttta tacac
 15

<210> 252
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 252
 ataatcaacc ctagtgggtgg tagcacaagc tacgcacaga agttccaggg c
 51

<210> 253
 <211> 54
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 253
 gatcaggagg gagcagtggc tggtagacac tactacttct acggtatgga cgtc
 54

<210> 254
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 254

Ser Tyr Phe Ile His
 1 5

<210> 255
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 255

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

Gly

<210> 256
 <211> 18
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 256

Asp Gln Glu Gly Ala Val Ala Gly Thr Asp Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met
 1 5 10 15

Asp Val

<210> 257
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 257
 agctatggca tgcac
 15

<210> 258
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 258
 gttatatcat atgatggaaa taataaac tatgcagact ccgtgaaggg c
 51

<210> 259
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 259
 gatgccagtg ggagctccct ctaccttgac tac
 33

<210> 260
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 260

Ser Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 261
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 261

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

Gly

<210> 262
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 262

Asp Ala Ser Gly Ser Ser Leu Tyr Leu Asp Tyr
 1 5 10

<210> 263
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 263
 aactatggca tgcac
 15

<210> 264
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 264
 gttatatcat atgatggaag taaaaaatac tatgcagact cctgaaggg c
 51

<210> 265
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 265
 gatgccaagtg ggagctccct ctactctgac tac
 33

<210> 266
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 266

Asn Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 267
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 267

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 268
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 268

Asp Ala Ser Gly Ser Ser Leu Tyr Ser Asp Tyr
 1 5 10

<210> 269
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 269
 agctatggca tgcac
 15

<210> 270
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 270
 gttatatcaa aagatggaag ttataaatac tatgcggaact ccgtgaaggg c
 51

<210> 271
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 271
 gatgccaagtg ggagctccct ctacttagac tac
 33

<210> 272
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 272

Ser Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 273
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 273

Val Ile Ser Lys Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 274
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 274

Asp Ala Ser Gly Ser Ser Leu Tyr Leu Asp Tyr
 1 5 10

<210> 275
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 275
 agctatggca tgcac
 15

<210> 276
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 276

gttatatggg atgatggaag taataaatac catgcagact ccgtgaaggg c
51

<210> 277

<211> 33

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 277

gactttgctt acttctacta cggatggac gtc
33

<210> 278

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 278

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 279

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 279

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr His Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 280

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 280

Asp Phe Ala Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 281

<211> 21

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 281

actagtggag tgggtgtggg c
21

<210> 282

<211> 48

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 282

ctcatttatt ggaatgatga taagcgctac agcccatctc tgaagagc
48

<210> 283

<211> 39

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 283

agacatggct acgataggat gcgtgatgct tttgatatc
39

<210> 284

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 284

Thr Ser Gly Val Gly Val Gly
1 5

<210> 285
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 285

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

<210> 286
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 286

Arg His Gly Tyr Asp Arg Met Arg Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 287
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 287
 agtgggtggtt actactggag c
 21

<210> 288
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 288
 tacatctctt acagtgggag cacctactac aaccctgtccc tcaagagt
 48

<210> 289
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 289
gagagcccta cggtgactac ggcttttgat atc
33

<210> 290
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 290

Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 291
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 291

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 292
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 292

Glu Ser Pro Thr Val Thr Thr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 293
<211> 21
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 293
agtgggtgggtt acgactggag c
21

<210> 294
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 294
 aacatttatt acagtgggag gacstactac aaccsgtccc tcaagagt
 48

<210> 295
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 295
 gatcgccctt atggaggtaa ttccggctac tactacggta tggacgtc
 48

<210> 296
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 296

Ser Gly Gly Tyr Asp Trp Ser
 1 5

<210> 297
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 297

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 298
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 298

Asp Arg Pro Tyr Gly Gly Asn Ser Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 299

<211> 21

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 299

agtgggtgggtt acgactggag c
 21

<210> 300

<211> 48

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 300

aacatttatt acagtgggag gacctactac aaccsgtccc tcaagagt
 48

<210> 301

<211> 48

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 301

gatcgccctt atggaggtaa ttccggctac tactacggta tggacgtc
 48

<210> 302

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 302

Ser Gly Gly Tyr Asp Trp Ser

1 5

<210> 303
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 303

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 304
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 304

Asp Arg Pro Tyr Gly Gly Asn Ser Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 305
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 305
 agtagtagtt actattgggg c
 21

<210> 306
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 306
 agtatctatt atggtgggaa cacctactac aaccsgtccc tcaagagt
 48

<210> 307
 <211> 24
 <212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 307

гаactgсgga gggcttttga tatc

24

<210> 308

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 308

Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly

1

5

<210> 309

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 309

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

1

5

10

15

<210> 310

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 310

Glu Leu Arg Arg Ala Phe Asp Ile

1

5

<210> 311

<211> 21

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 311
 agtggtagtt actactgggg c
 21

<210> 312
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 312
 agtatctatt atgggtgggaa cacctactac aaccsgtccc tcaagagt
 48

<210> 313
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 313
 гаactgcgga gggcttttga tatc
 24

<210> 314
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 314

Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly
 1 5

<210> 315
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 315

Ser Ile Tyr Tyr Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 316

<211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 316

Glu Leu Arg Arg Ala Phe Asp Ile
 1 5

<210> 317
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 317
 agctttggca tgcac
 15

<210> 318
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 318
 attttatcat ttgatggaaa taataaac tatgcagact ccgtgaaggg c
 51

<210> 319
 <211> 36
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 319
 gaggggggt ataactggaа ctacgacttt gactac
 36

<210> 320
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 320

Ser Phe Gly Met His
1 5

<210> 321

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 321

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

Gly

<210> 322

<211> 12

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 322

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

<210> 323

<211> 21

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 323

agtgggtggtg actactggag c
21

<210> 324

<211> 48

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 324

tatatctatt aactgggag caccaactac aaccctccc tcaagagt
48

<210> 325
<211> 30
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 325
tcgggtgtag caatggctcg ctttgactac
30

<210> 326
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 326

Ser Gly Gly Asp Tyr Trp Ser
1 5

<210> 327
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 327

Tyr Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 328
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
<223> Антитело или его часть.

<400> 328

Ser Gly Val Ala Met Ala Arg Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 329

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 329
 agtgggtggct accactggag c
 21

<210> 330
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 330
 tacatctatt acagtgggag cacctactac aaccsgtccc tcaagagt
 48

<210> 331
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 331
 gagactacgg tggtaaaggg gtacttcgat ctс
 33

<210> 332
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 332

Ser Gly Gly Tyr His Trp Ser
 1 5

<210> 333
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 333

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 334

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 334

Glu Thr Thr Val Val Lys Gly Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 335

<211> 15

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 335

tacgcctgga tgggc
15

<210> 336

<211> 57

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 336

cgtattaааа gсаааactga tgggtgggaca асаgactacg ctgcaccсgt gaaaggc
57

<210> 337

<211> 27

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 337

gatggggсac tggccccсса сggctac
27

<210> 338

<211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 338

Tyr Ala Trp Met Gly
 1 5

<210> 339
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 339

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

Val Lys Gly

<210> 340
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 340

Asp Gly Ala Leu Ala Pro His Gly Tyr
 1 5

<210> 341
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 341
 agtgggtgggtt acttctggag c
 21

<210> 342
 <211> 48

<212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 342
 tacatctatt acagtgggag cacctactac aaccsgtccc tcaagagt
 48

<210> 343
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 343
 tggggagcag cagccggctt tgactat
 27

<210> 344
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 344
 Ser Gly Gly Tyr Phe Trp Ser
 1 5

<210> 345
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 345
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 346
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 346

Trp Gly Ala Ala Ala Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 347

<211> 15

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 347

agctatggca tgcac
15

<210> 348

<211> 51

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 348

gttatatcat atgatggaaa taataaac tatgcagact ccgtgaaggg c
51

<210> 349

<211> 33

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Полинуклеотид, кодирующий антитело или его часть.

<400> 349

gatgccaagtg ggagctccct ctaccttgac tac
33

<210> 350

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>

<223> Антитело или его часть.

<400> 350

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 351

<211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 351

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

Gly

<210> 352
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Антитело или его часть.

<400> 352

Asp Ala Ser Gly Ser Ser Leu Tyr Leu Asp Tyr
 1 5 10

<210> 353
 <211> 1218
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> JAGGED1 ЧЕЛОВЕКА

<400> 353

Met Arg Ser Pro Arg Thr Arg Gly Arg Ser Gly Arg Pro Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Leu Leu Cys Ala Leu Arg Ala Lys Val Cys Gly Ala Ser
 20 25 30

Gly Gln Phe Glu Leu Glu Ile Leu Ser Met Gln Asn Val Asn Gly Glu
 35 40 45

Leu Gln Asn Gly Asn Cys Cys Gly Gly Ala Arg Asn Pro Gly Asp Arg
 50 55 60

Lys Cys Thr Arg Asp Glu Cys Asp Thr Tyr Phe Lys Val Cys Leu Lys

045562

1025							1030									1035
Val	Ser	Lys	Arg	Asp	Gly	Asn	Ser	Ser	Leu	Ile	Ala	Ala	Val	Ala		
1040						1045					1050					
Glu	Val	Arg	Val	Gln	Arg	Arg	Pro	Leu	Lys	Asn	Arg	Thr	Asp	Phe		
1055						1060					1065					
Leu	Val	Pro	Leu	Leu	Ser	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Ala	Trp	Ile	Cys		
1070						1075					1080					
Cys	Leu	Val	Thr	Ala	Phe	Tyr	Trp	Cys	Leu	Arg	Lys	Arg	Arg	Lys		
1085						1090					1095					
Pro	Gly	Ser	His	Thr	His	Ser	Ala	Ser	Glu	Asp	Asn	Thr	Thr	Asn		
1100						1105					1110					
Asn	Val	Arg	Glu	Gln	Leu	Asn	Gln	Ile	Lys	Asn	Pro	Ile	Glu	Lys		
1115						1120					1125					
His	Gly	Ala	Asn	Thr	Val	Pro	Ile	Lys	Asp	Tyr	Glu	Asn	Lys	Asn		
1130						1135					1140					
Ser	Lys	Met	Ser	Lys	Ile	Arg	Thr	His	Asn	Ser	Glu	Val	Glu	Glu		
1145						1150					1155					
Asp	Asp	Met	Asp	Lys	His	Gln	Gln	Lys	Ala	Arg	Phe	Ala	Lys	Gln		
1160						1165					1170					
Pro	Ala	Tyr	Thr	Leu	Val	Asp	Arg	Glu	Glu	Lys	Pro	Pro	Asn	Gly		
1175						1180					1185					
Thr	Pro	Thr	Lys	His	Pro	Asn	Trp	Thr	Asn	Lys	Gln	Asp	Asn	Arg		
1190						1195					1200					
Asp	Leu	Glu	Ser	Ala	Gln	Ser	Leu	Asn	Arg	Met	Glu	Tyr	Ile	Val		
1205						1210					1215					

<210> 354

<211> 3657

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> другой_признак

<223> Днк JAGGED1

<400> 354

atgcgttccc cacggacgcg cggccggtcc gggcgcccc taagcctcct gctcgcctg
60

ctctgtgcc tgcgagccaa ggtgtgtggg gcctcgggtc agttcgagtt ggagatcctg
120

tccatgcaga acgtgaacgg ggagctgcag aacgggaact gctgcggcgg cggccggaac
180

ccgggagacc gcaagtgcac ccgacgacgag tgtgacacat acttcaaagt gtgcctcaag
240

gagtatcagt cccgcgtcac ggccgggggg ccctgcagct tcggctcagg gtccacgcct
300

gtcatcgggg gcaacacctt caacctcaag gccagccgcg gcaacgaccg caaccgcatc
360

gtgctgcctt tcagtttcgc ctggccgagg tcctatacgt tgcttgtgga ggcgtgggat
420

tccagtaatg acaccgttca acctgacagt attattgaaa aggcttctca ctcgggcatg
480

atcaacccca gccggcagtg gcagacgctg aagcagaaca cgggcggttgc ccactttgag
540

tatcagatcc gcgtgacctg tgatgactac tactatggct ttggctgcaa taagttctgc
600

cgccccagag atgacttctt tggacactat gcctgtgacc agaatggcaa caaaacttgc
660

atggaaggct ggatggggcg cgaatgtaac agagctattt gccgacaagg ctgcagtcct
720

aagcatgggt cttgcaaact cccaggtgac tgcaggtgcc agtacggctg gcaaggcctg
780

tactgtgata agtgcatccc acaccggga tgcgtccacg gcatctgtaa tgagccctgg
840

cagtgcctct gtgagaccaa ctggggcggc cagctctgtg acaaagatct caattactgt
900

gggactcatc agccgtgtct caacggggga acttgtagca acacaggccc tgacaaatat
960

cagtgttctt gccctgaggg gtattcagga cccaactgtg aaattgctga gcacgcctgc
1020

ctctctgatc cctgtcacia cagaggcagc tgtaaggaga cctccctggg ctttgagtgt
1080

gagtgttccc caggctggac cggccccaca tgctctacia acattgatga ctgttctcct
1140

aataactggt cccacggggg cacctgccag gacctggtta acggatttaa gtgtgtgtgc

1200

ccccacagt ggactgggaa aacgtgccag ttagatgcaa atgaatgtga ggccaaacct
1260

tgtgtaaacg ccaaatcctg taagaatctc attgccagct actactgcga ctgtcttccc
1320

ggctggatgg gtcagaattg tgacataaat attaatgact gccttggcca gtgtcagaat
1380

gacgcctcct gtcgggattt ggttaatggt tatcgctgta tctgtccacc tggctatgca
1440

ggcgatcact gtgagagaga catcgatgaa tgtgccagca acccctgttt ggatgggggt
1500

cactgtcaga atgaaatcaa cagattccag tgtctgtgtc cactggttt ctctgaaaac
1560

ctctgtcagc tggacatcga ttattgtgag cctaaccct gccagaacgg tgcccagtgc
1620

tacaaccgtg ccagtgacta tttctgcaag tgccccgagg actatgaggg caagaactgc
1680

tcacacctga aagaccactg ccgcacgacc ccctgtgaag tgattgacag ctgcacagtg
1740

gccatggctt ccaacgacac acctgaaggg gtgoggtata tttcctcaa cgtctgtggt
1800

cctcacggga agtgcaagag tcagtcggga ggcaaattca cctgtgactg taacaaaggc
1860

ttcacgggaa catactgcca tgaaaatatt aatgactgtg agagcaaccc ttgtagaaac
1920

ggtggcactt gcatcgatgg tgtcaactcc tacaagtgca tctgtagtga cggctgggag
1980

ggggcctact gtgaaaccaa tattaatgac tgcagccaga acccctgcca caatgggggc
2040

acgtgtcgcg acctggtcaa tgacttctac tgtgactgta aaaatgggtg gaaaggaaag
2100

acctgccact cacgtgacag tcagtgtgat gaggccacgt gcaacaacgg tggcacctgc
2160

tatgatgagg gggatgcttt taagtgcag tgtcctggcg gctgggaagg aacaacctgt
2220

aacatagccc gaaacagtag ctgcctgccc aaccctgcc ataatggggg cacatgtgtg
2280

gtcaacggcg agtcctttac gtgcgtctgc aaggaaggct gggaggggccc catctgtgct
2340

cagaatacca atgactgcag ccctcatccc tgttacaaca gcggcacctg tgtggatgga

2400

gacaactggg accggtgcga atgtgccccg ggttttgctg ggcccgactg cagaataaac
2460

atcaatgaat gccagtcttc accttgtgcc tttggagcga cctgtgtgga tgagatcaat
2520

ggctaccggt gtgtctgccc tccagggcac agtggtgcca agtgccagga agtttcaggg
2580

agaccttgca tcaccatggg gagtgtgata ccagatgggg ccaaattggga tgatgactgt
2640

aatacctgcc agtgcctgaa tggacggatc gcctgctcaa aggtctgggtg tggccctcga
2700

ccttgccctgc tccacaaagg gcacagcgag tgccccagcg ggacagagctg catccccatc
2760

ctggacgacc agtgcttcgt ccaccctgc actgggtgtg gcgagtgtcg gtcttccagt
2820

ctccagccgg tgaagacaaa gtgcacctct gactcctatt accaggataa ctgtgcgaac
2880

atcacattta cctttaacaa ggagatgatg tcaccaggtc ttactacgga gcacatttgc
2940

agtgaattga ggaatttgaa tattttgaag aatgtttccg ctgaatattc aatctacatc
3000

gcttgcgagc cttccccttc agcgaacaat gaaatacatg tggccatttc tgctgaagat
3060

atacgggatg atgggaacct gatcaaggaa atcactgaca aaataattga tcttgtagt
3120

aaacgtgatg gaaacagctc gctgattgct gccggtgcag aagtaagagt tcagaggcgg
3180

cctctgaaga acagaacaga tttccttggt cccttgctga gctctgtctt aactgtggct
3240

tggatctggt gcttggtgac ggccttctac tggtgccctgc ggaagcggcg gaagccgggc
3300

agccacacac actcagcctc tgaggacaac accaccaaca acgtgcggga gcagctgaac
3360

cagatcaaaa accccattga gaaacatggg gccaacacgg tccccatcaa ggattacgag
3420

aacaagaact ccaaattgtc taaaataagg acacacaatt ctgaagtaga agaggacgac
3480

atggacaaac accagcagaa agcccggttt gccaacgagc cggcgtatac gctggtagac
3540

agagaagaga agcccccaa cggcacgccc acaaacacc caaactggac aaacaaacag

<212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> Лидерная последовательность

<400> 358
 atggcctggg ctctgctgct cctcacctc ctactcagg gcacagggtc ctgggcc
 57

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с полипептидом Jagged1, где антигенсвязывающий белок представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и где антитело содержит CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3 соответственно содержат SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231 и SEQ ID NO: 232.

2. Выделенный антигенсвязывающий белок по п.1, где Jagged1 человека имеет последовательность, содержащую SEQ ID NO: 353.

3. Выделенный антигенсвязывающий белок по п.1, где антигенсвязывающий белок представляет собой моноклональное антитело, рекомбинантное антитело, антитело человека, гуманизированное антитело, химерное антитело или антигенсвязывающий фрагмент такого антитела.

4. Выделенный антигенсвязывающий белок по п.3, где фрагмент антитела представляет собой Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент или F(ab')₂-фрагмент.

5. Выделенный антигенсвязывающий белок по п.3, где антигенсвязывающий белок представляет собой антитело человека.

6. Выделенный антигенсвязывающий белок по п.3, где антигенсвязывающий белок представляет собой моноклональное антитело.

7. Выделенный антигенсвязывающий белок по п.3, где антигенсвязывающий белок относится к типу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

8. Выделенный антигенсвязывающий белок по п.7, где антигенсвязывающий белок относится к типу IgG1 или IgG2.

9. Конъюгат выделенного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связываются с полипептидом Jagged1, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3 соответственно содержат SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231 и SEQ ID NO: 232; и где антитело или антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с группой мечения.

10. Выделенный антигенсвязывающий белок по п.1, где антигенсвязывающий белок представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат комбинацию варибельной области легкой цепи, содержащей SEQ ID NO: 7, и варибельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8.

11. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.3 или 10.

12. Молекула нуклеиновой кислоты по п.11, где молекула нуклеиновой кислоты является функционально связанной с регуляторной последовательностью.

13. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п.12.

14. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п.13.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.3 или 10 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

16. Способ лечения субъекта с состоянием, связанным с заболеванием легкого, ассоциированным с необходимостью снижать число бокаловидных клеток или снижать содержание муцина, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антигенсвязывающего белка по п.3 или 10, который специфически связывается с Jagged1.

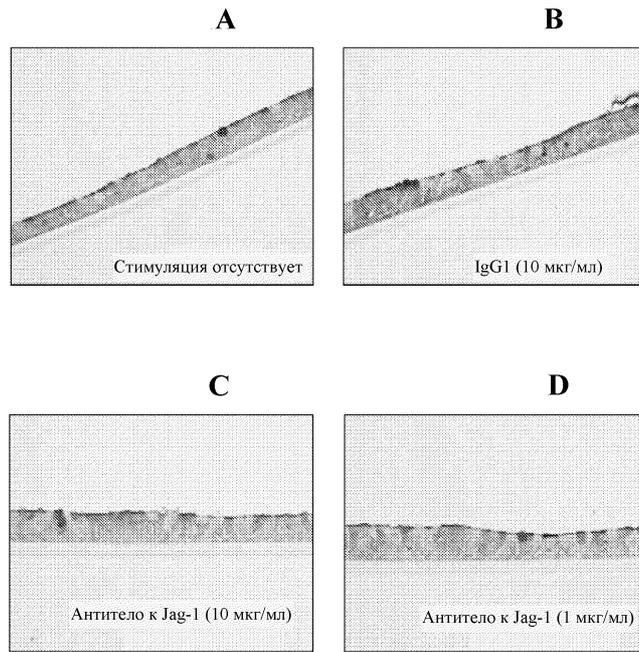
17. Способ по п.16, где субъект представляет собой млекопитающее.

18. Способ по п.16, где субъект представляет собой человека.

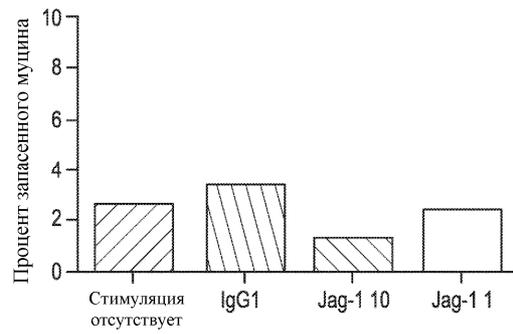
19. Способ по п.16, где введение осуществляют посредством распыления.

20. Способ по п.16, где введение осуществляют посредством подкожной инъекции.

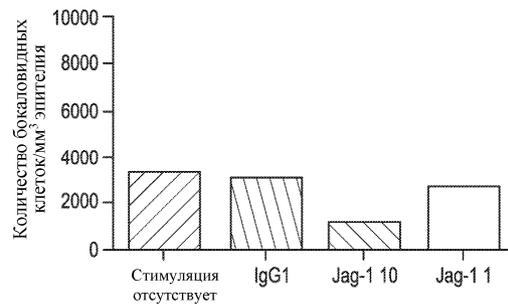
21. Выделенное мультиспецифическое антитело, которое специфически связывается с полипептидом Jagged1, где мультиспецифическое антитело содержит CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3 соответственно содержат SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231 и SEQ ID NO: 232.



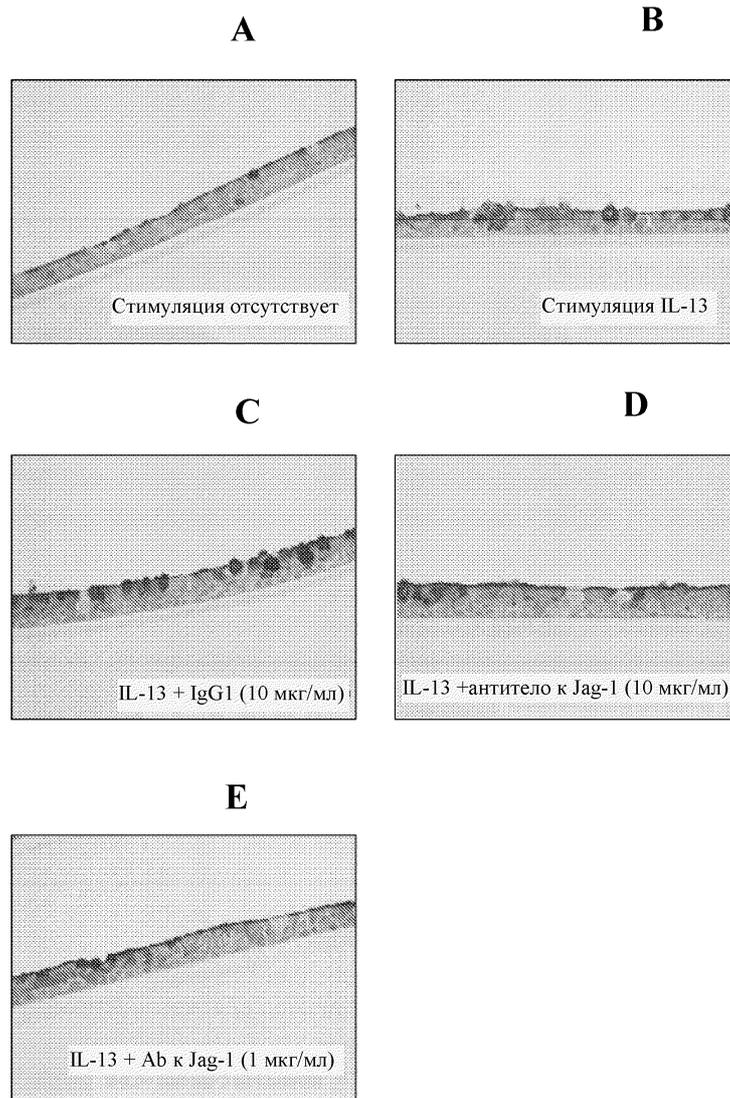
Фиг. 1A-D



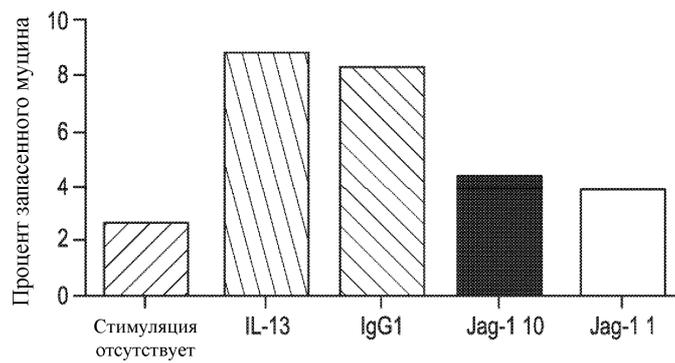
Фиг. 1E



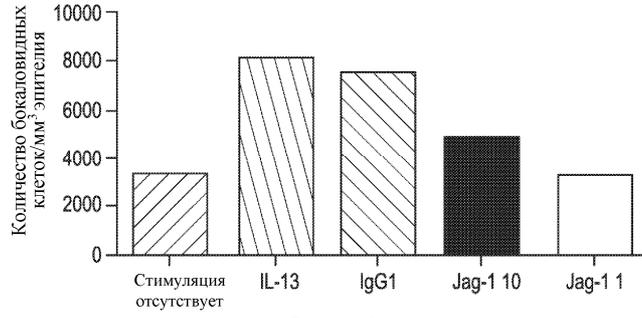
Фиг. 1F



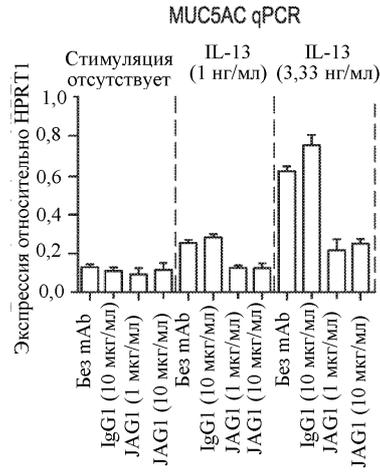
Фиг. 2А-Е



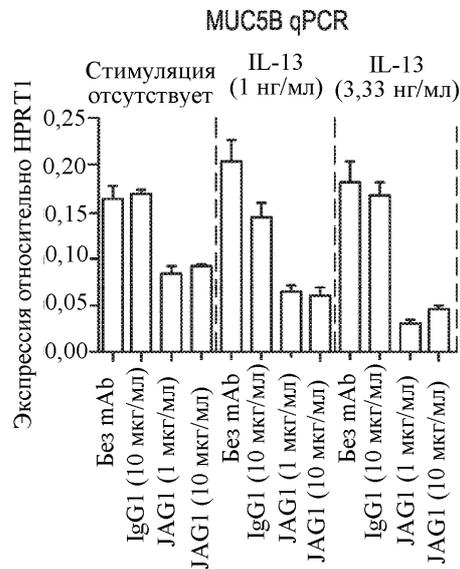
Фиг. 2F



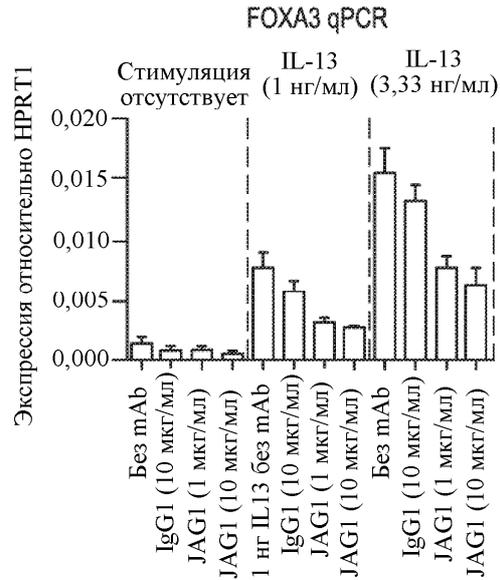
Фиг. 2G



Фиг. 3A



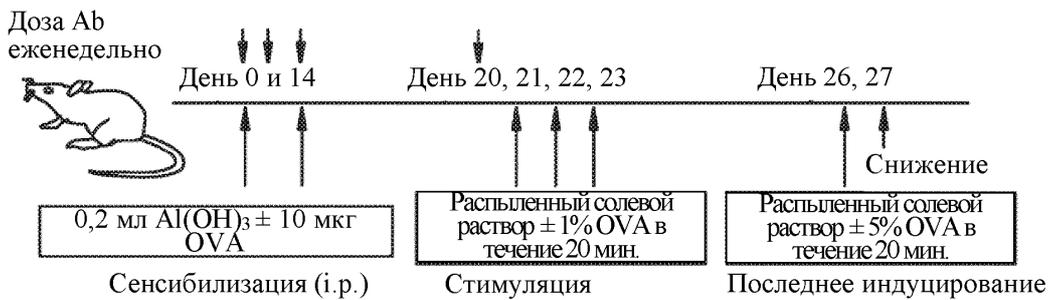
Фиг. 3B



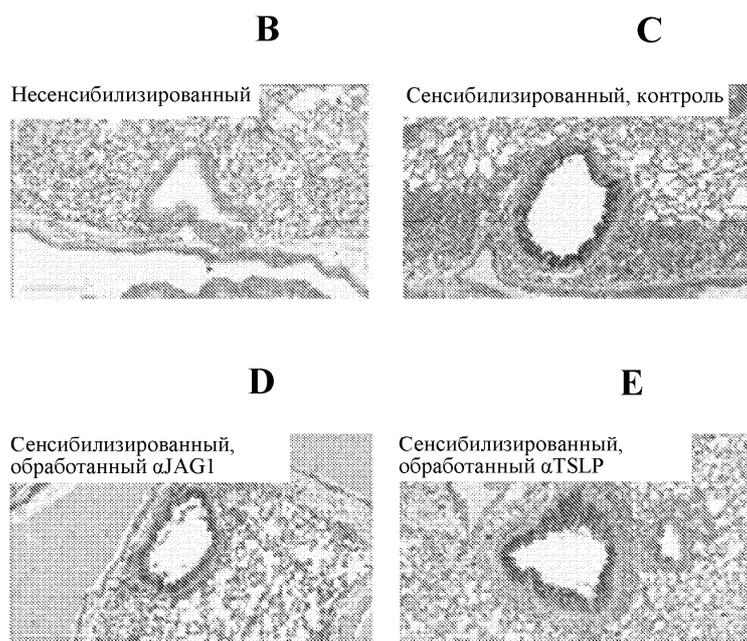
Фиг. 3С

*Зонд HPRT	Последовательность
Набор праймеров для HPRT	5'-/56-FAM/TCCAAAGAT/ZEN/GGTCAAGGTCGCAAG/31ABkFQ/-3' 5'-ACTTCGTGGGGTCCTTTTC-3' 5'-CTTTGCTTTCCTTGGTCAGG-3'
**Зонд MUC5AC	Последовательность
Набор праймеров для MUC5AC	5'-/56-FAM/CGTTTGACG/ZEN/GGAAGCAATACACGG/31ABkFQ/-3' 5'-TACCTGCTCTGTGCTTGGAG-3' 5'-AGGGCTTGGTCAGCACATA-3'
*Зонд MUC5B	Последовательность
Набор праймеров для MUC5B	5'-/56-FAM/AACCCCGTA/ZEN/GAAGGTGCCATTGT/31ABkFQ/-3' 5'-CCAGAGAGGCGAGGTACACAT-3' 5'-GCAGACCTCAGCTGTGTT-3'

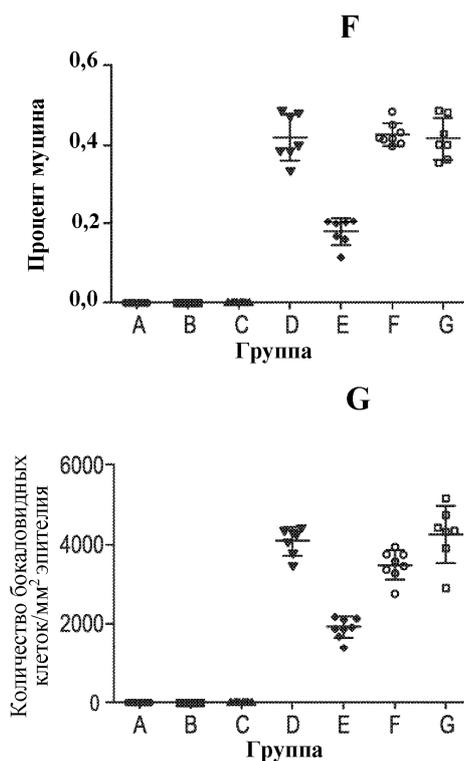
Фиг. 3D



Фиг. 4А



Фиг. 4B-E



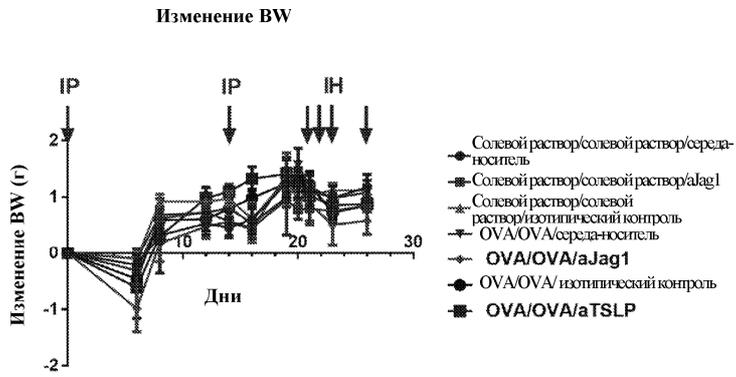
Экспериментальная группа Лекарственное средство

- Группа А – солевой раствор/среда-носитель в виде солевого раствора
 Группа В – солевой раствор/солевой раствор Jag1 (80 мг/кг)
 Группа С – солевой раствор/солевой раствор изотипического контроля (80 мг/кг)
 Группа D – OVA/OVA Среда-носитель
 Группа E – OVA/OVA Jag1
 Группа F – OVA/OVA Изотипический контроль
 Группа G – OVA/OVA αTSLP (20 мг/кг)

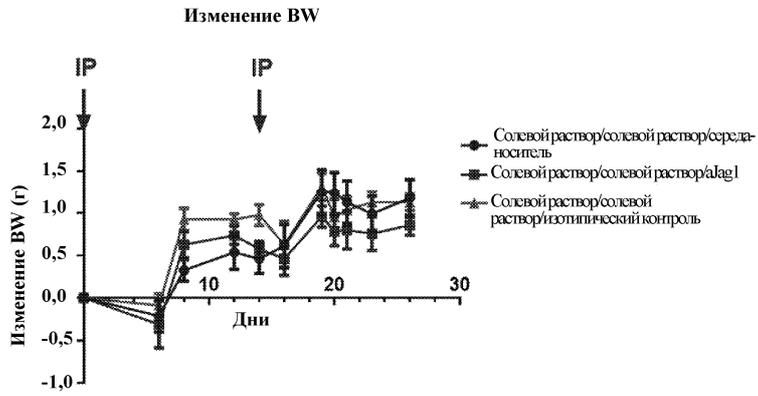
Фиг. 4F, G

A

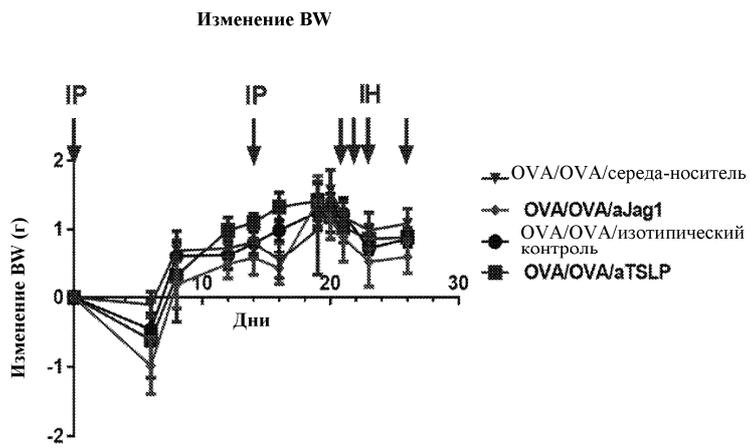
Иммунизация (IP) в день 0 и 14
 Введение Ab (IV) в день 0, 7, 14 и 20
 Стимуляция OVA (IH) в день 21, 23, 24 и 26



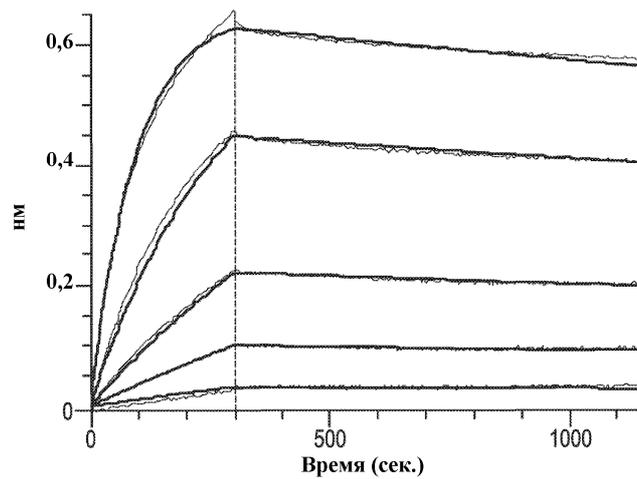
B



C

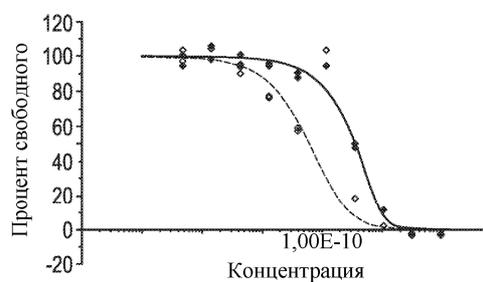


Фиг. 5А-С

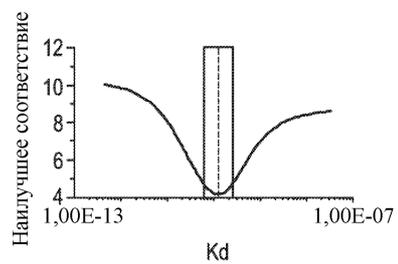


Фиг. 6

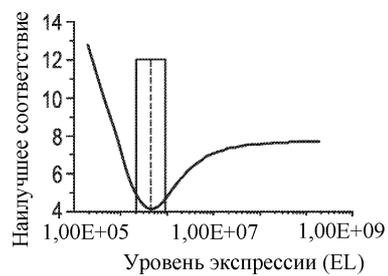
А



В

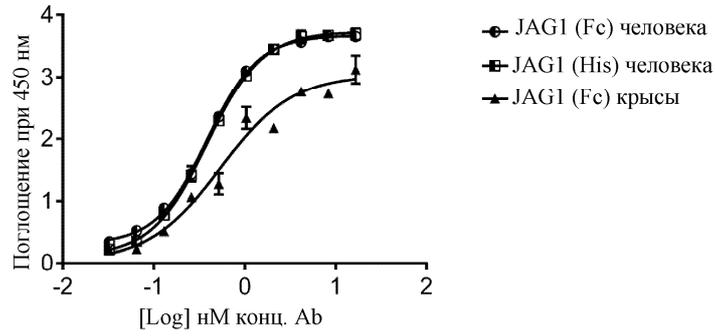


С

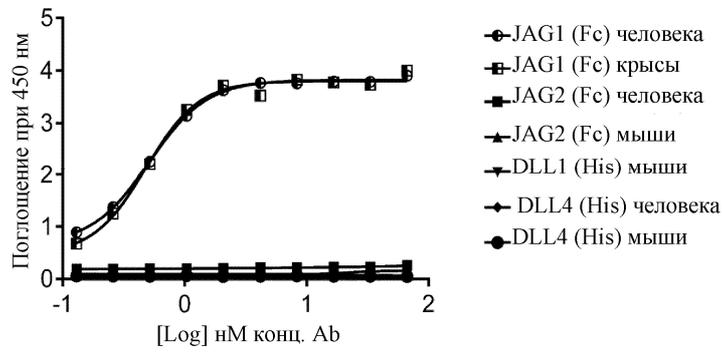


Фиг. 7А-С

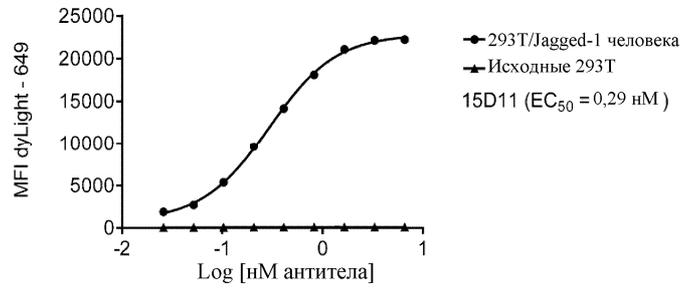
A



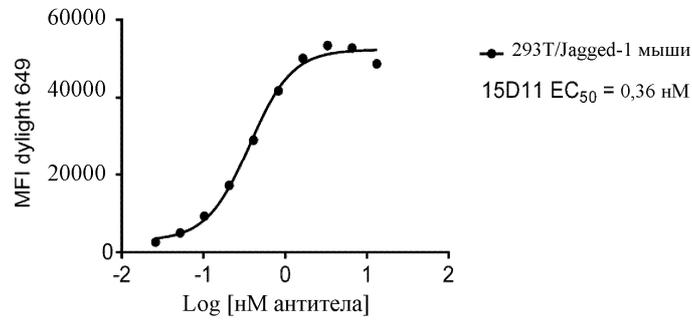
B



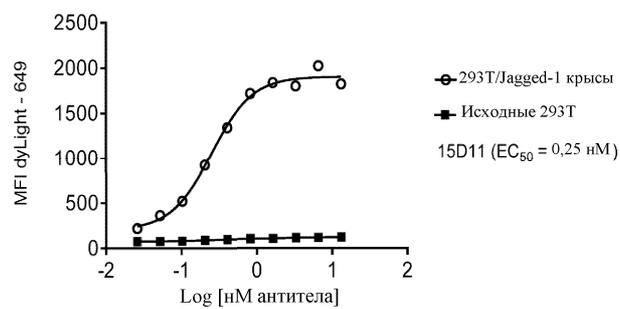
Фиг. 8А, В



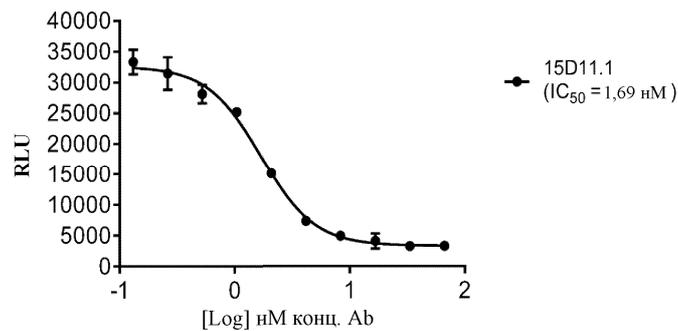
Фиг. 9



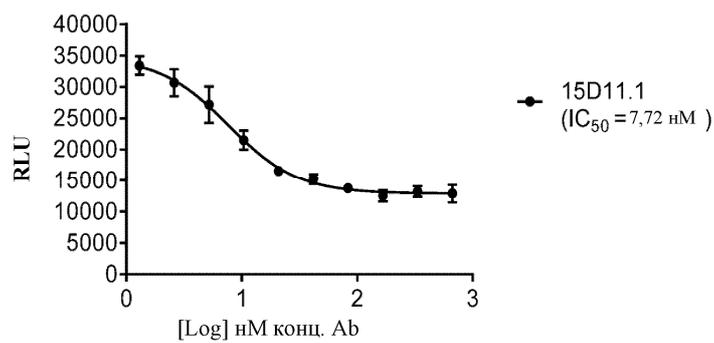
Фиг. 10



Фиг. 11



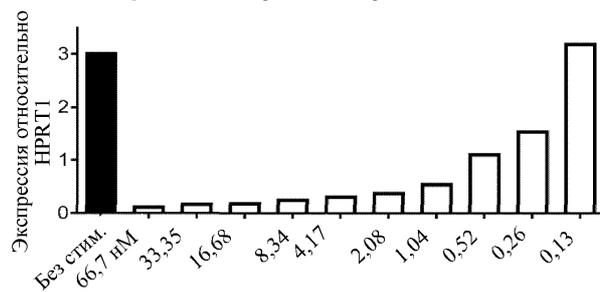
Фиг. 12



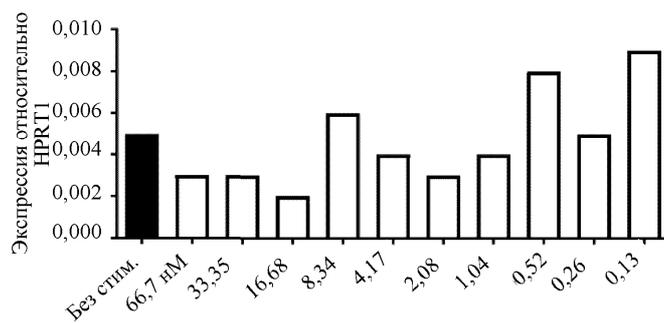
Фиг. 13

A

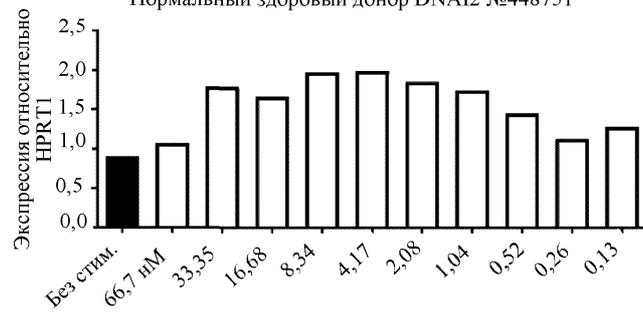
Нормальный здоровый донор SCGB1A1 №448751

**B**

Нормальный здоровый донор MUC5AC №448751

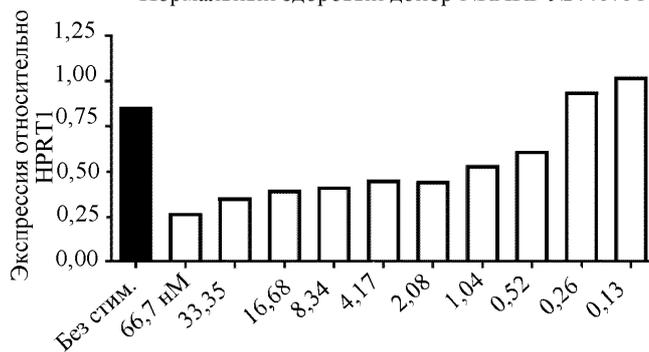
**C**

Нормальный здоровый донор DNAI2 №448751

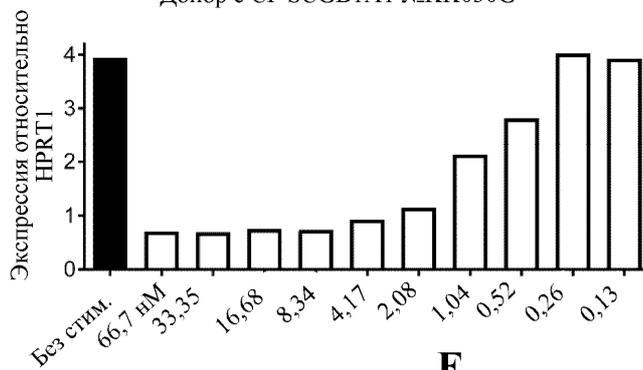


D

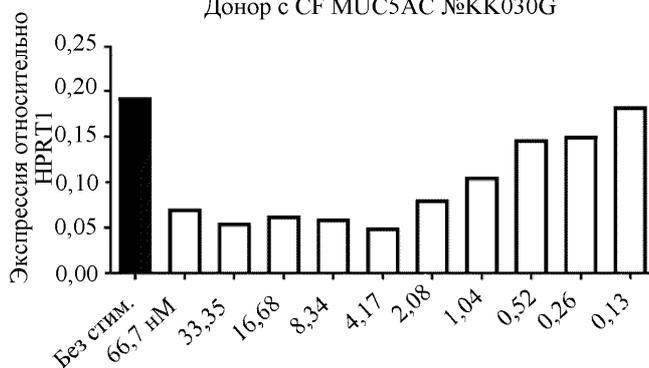
Нормальный здоровый донор NRARP №448751

**E**

Донор с CF SCGB1A1 №KK030G

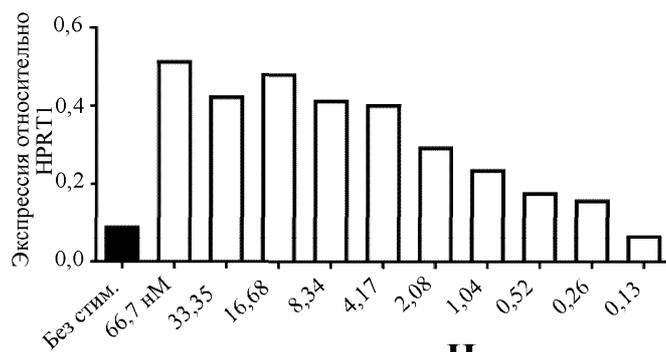
**F**

Донор с CF MUC5AC №KK030G

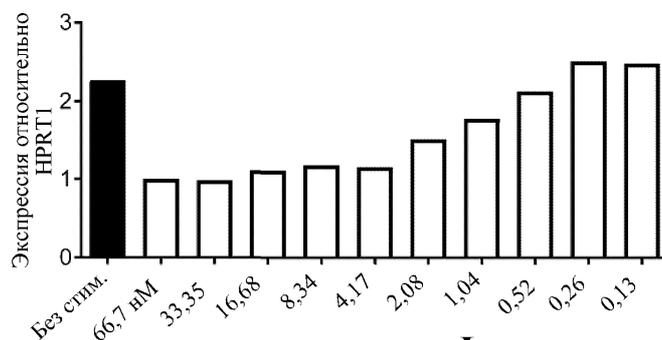


G

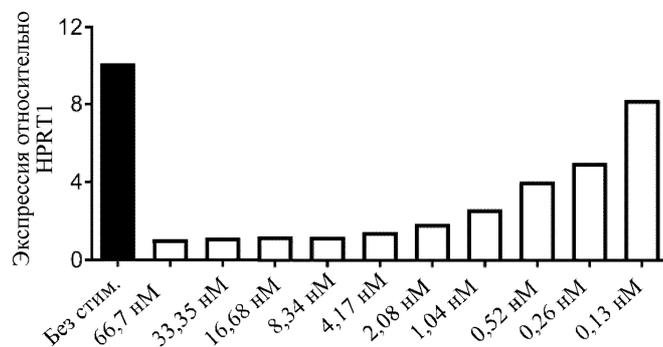
Донор с CF DNAI2 №KK030G

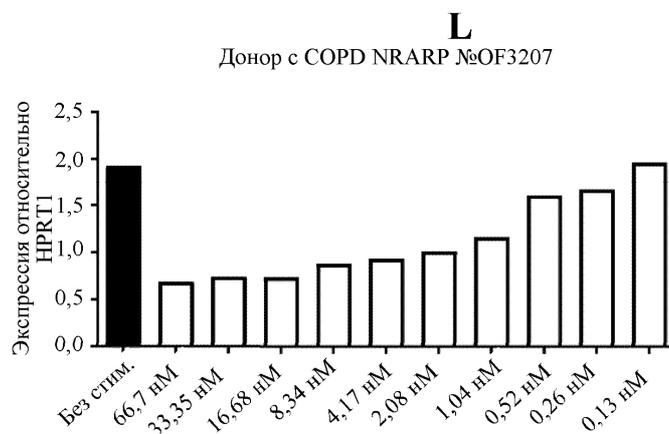
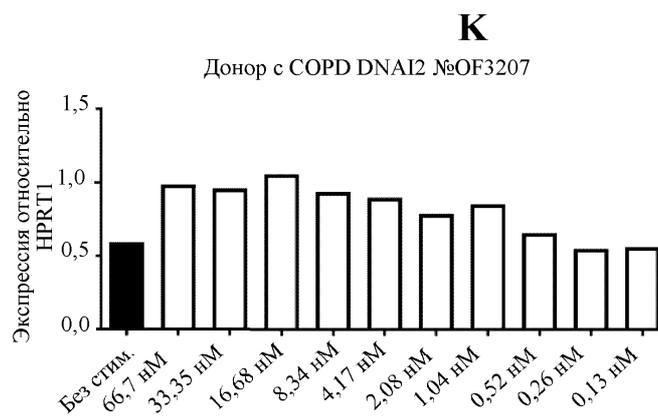
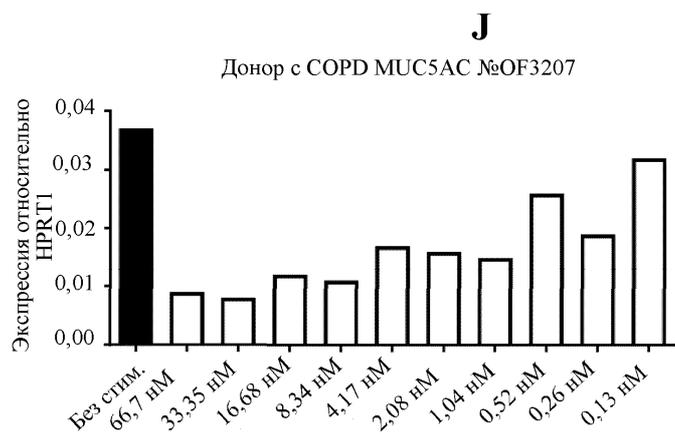
**H**

Донор с CF NRARP №KK030G

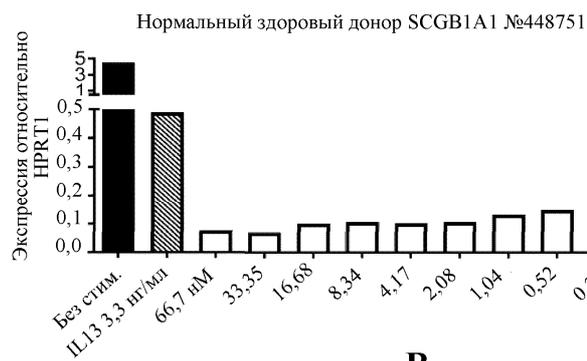
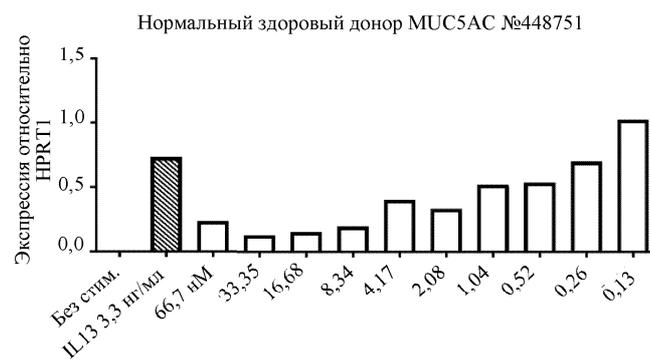
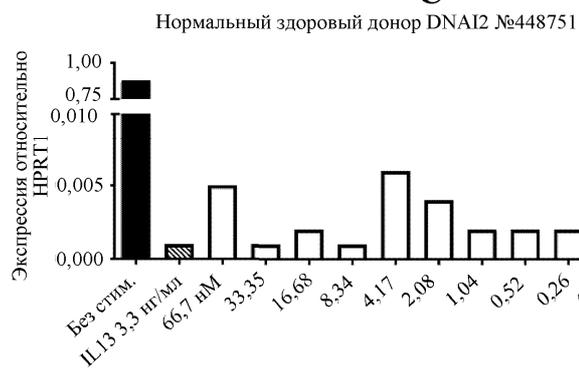
**I**

Донор с COPD SCGB1A1 №OF3207 7



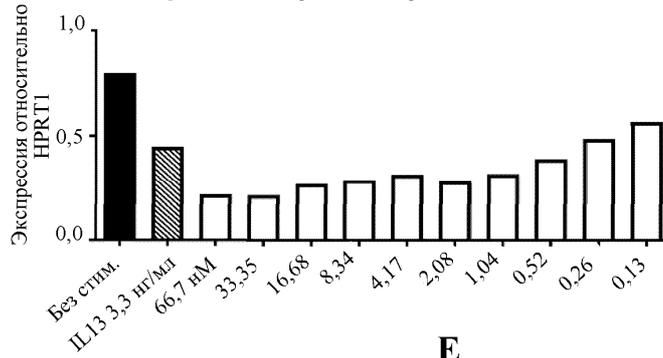


Фиг. 14А-Л

A**B****C**

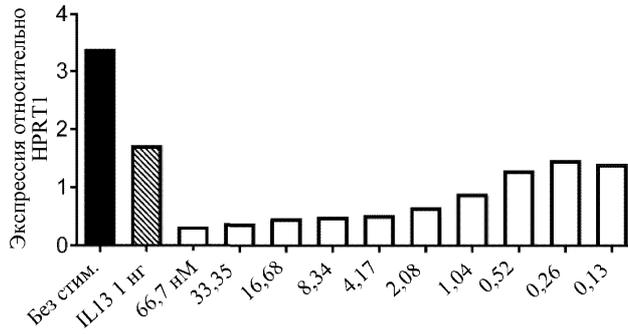
D

Нормальный здоровый донор NRARP №448751



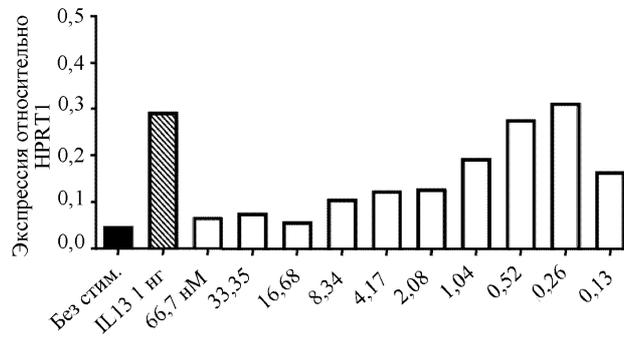
E

Донор с CF SCGB1A1 №KK030G



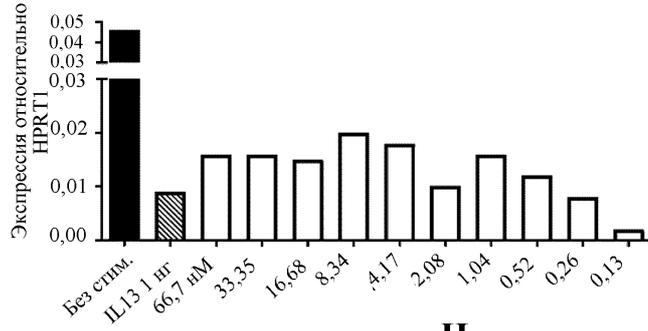
F

Донор с CF MUC5AC №KK030G



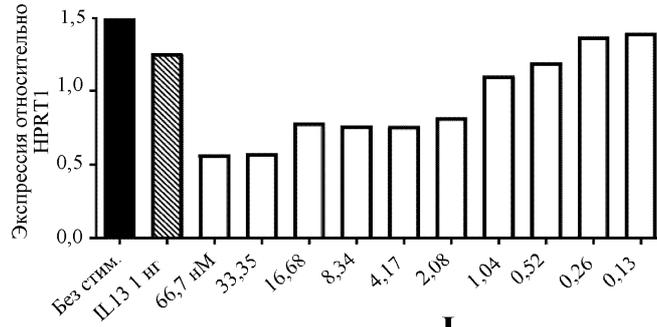
G

Донор с CF DNAI2 №KK030G



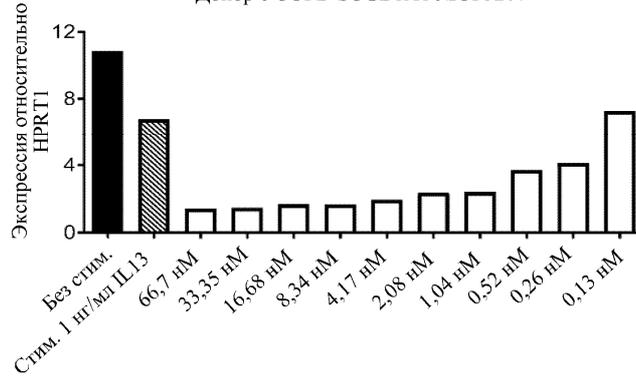
H

Донор с CF NRARP №KK030G



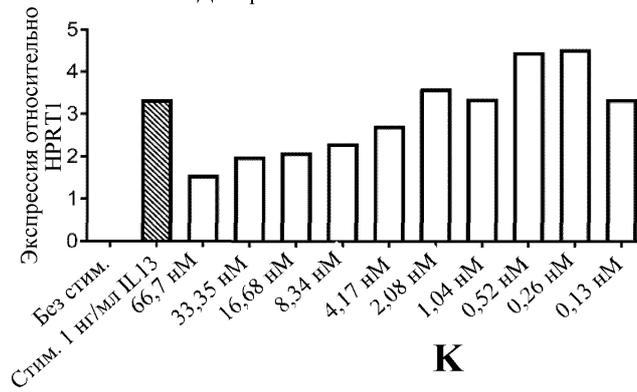
I

Донор с COPD SCGB1A1 №OF3207



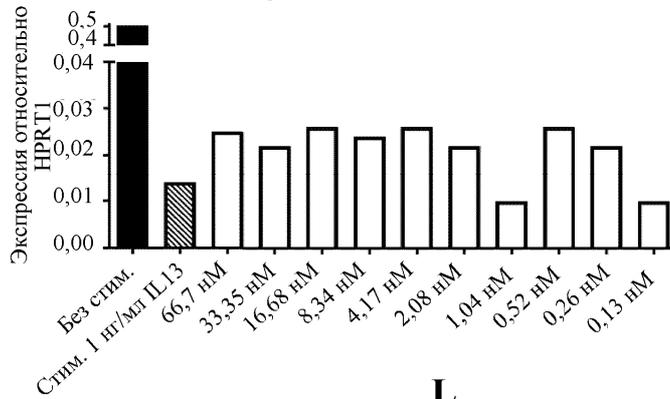
Ж

Донор с COPD MUC5AC №OF3207



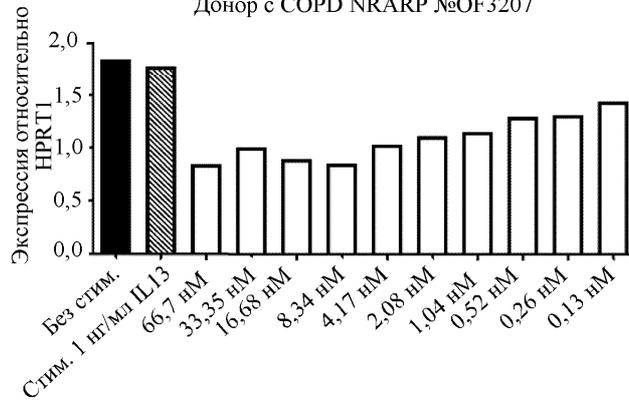
К

Донор с COPD DNAI2 №OF3207

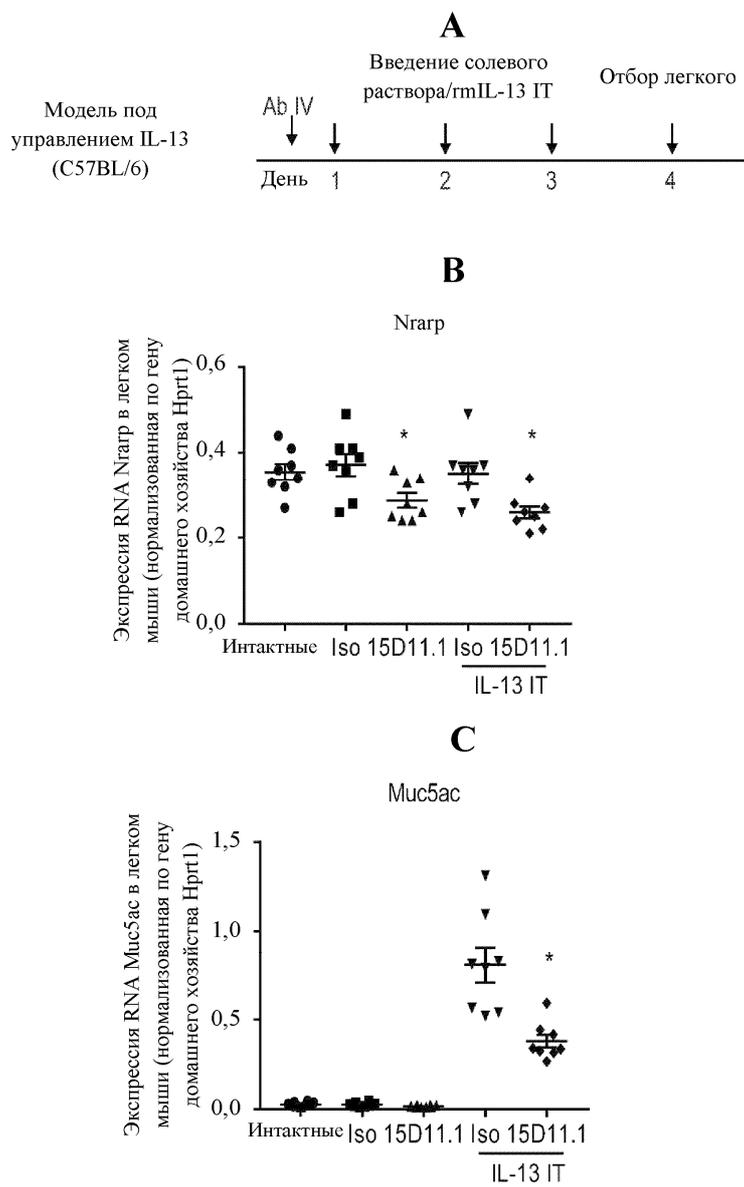


Л

Донор с COPD NRARP №OF3207



Фиг. 15А-Л

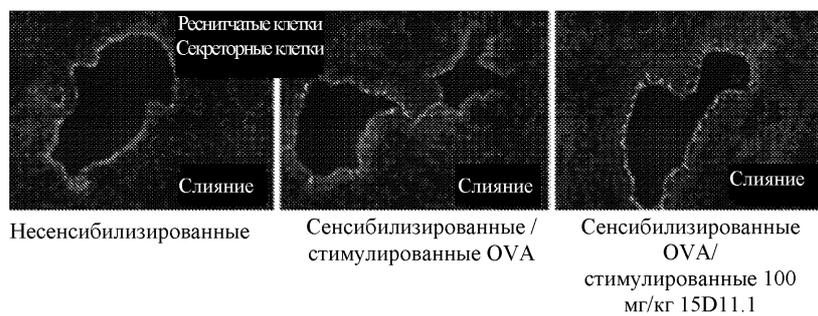


Фиг. 16А-С

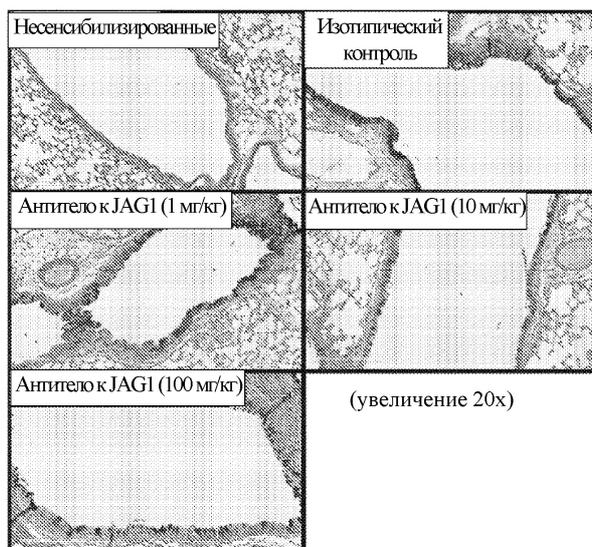
A



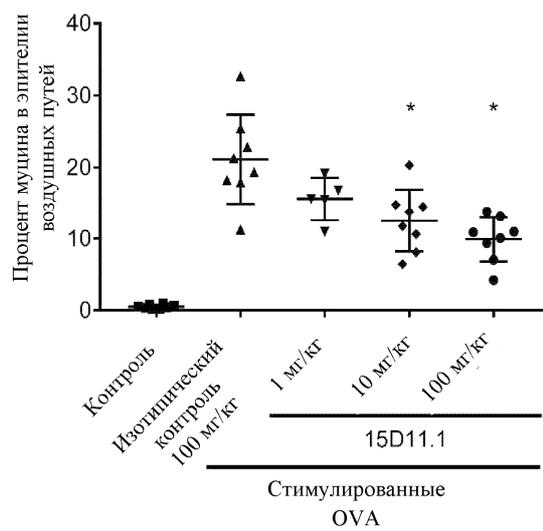
B



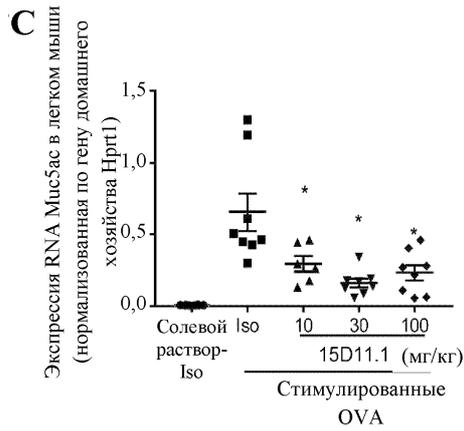
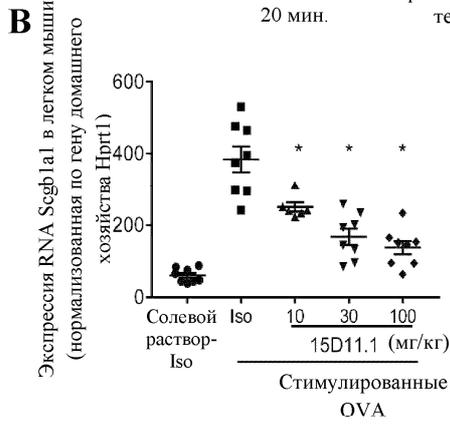
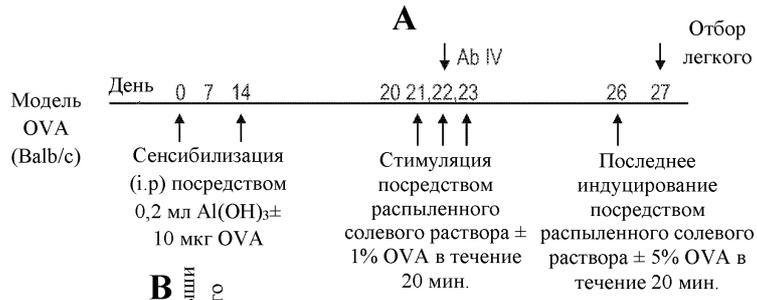
С

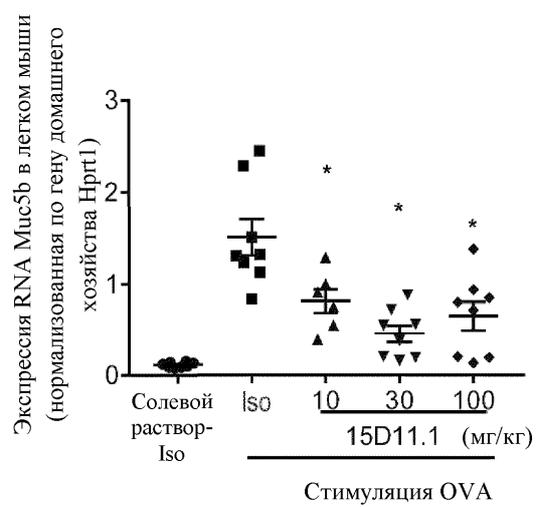
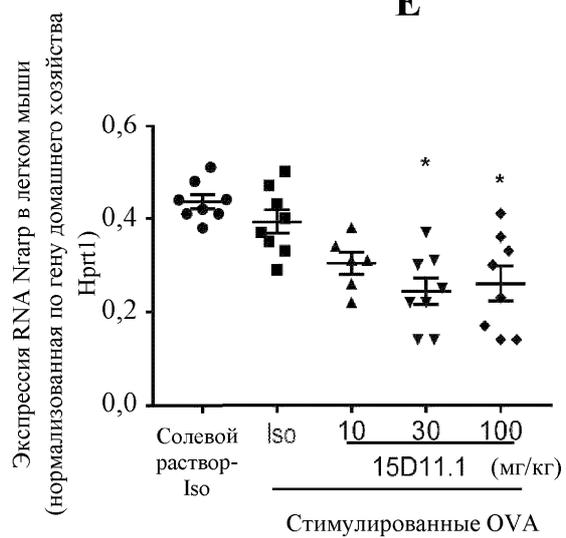


D

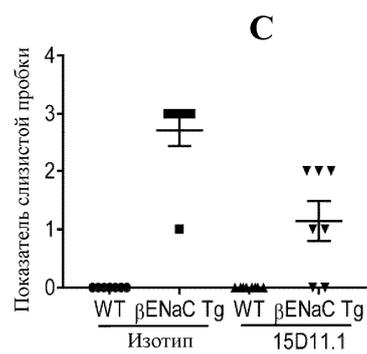
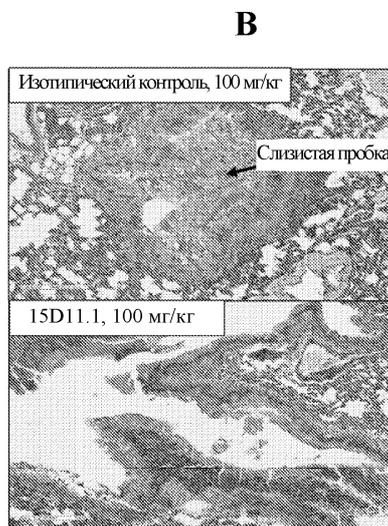
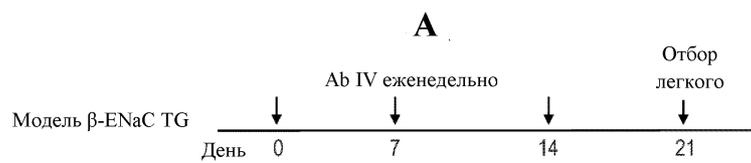


Фиг. 17A-D

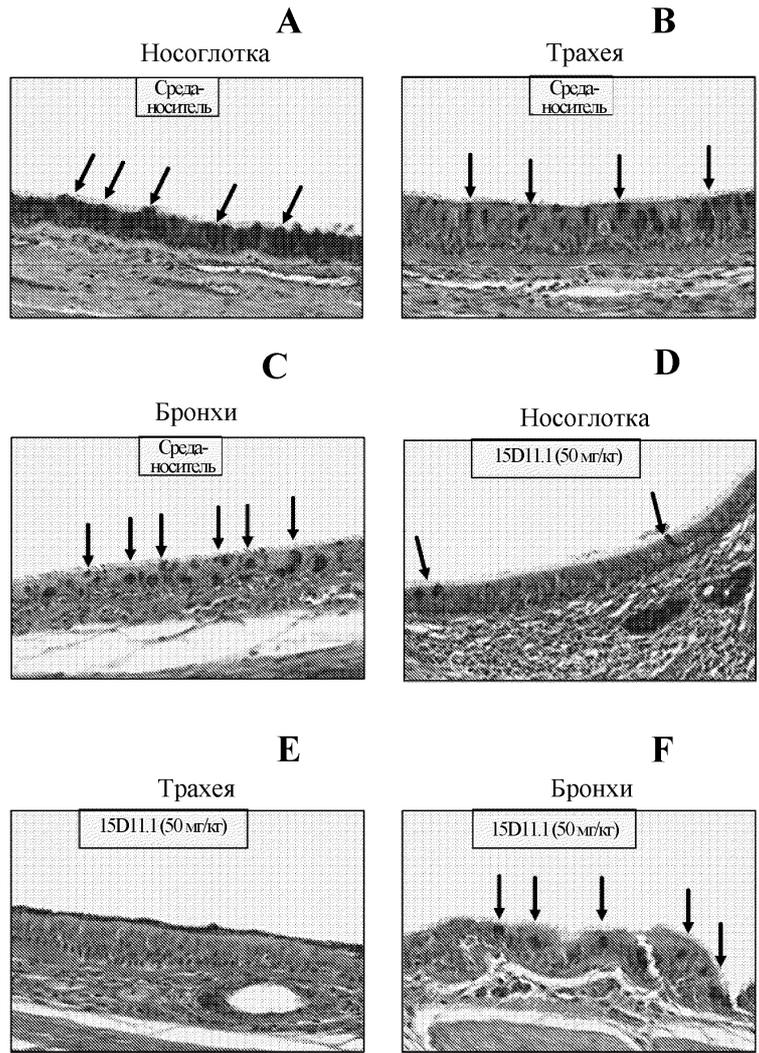


D**E**

Фиг. 18А-Е

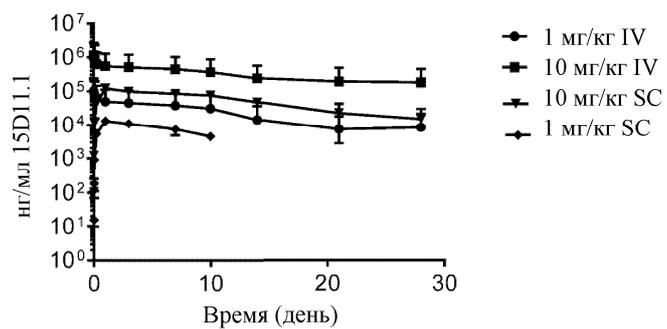


Фиг. 19А-С

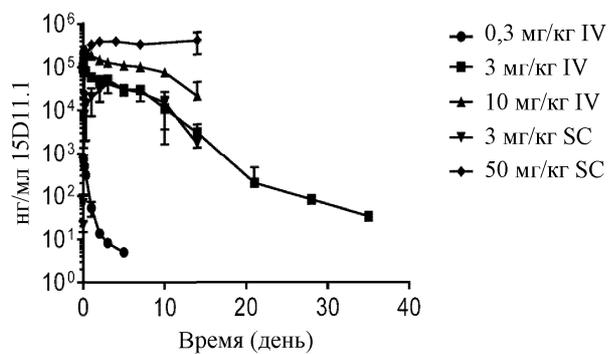


Фиг. 20А-Ф

А



В



Фиг. 21А, В



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2