



(19)

Евразийское
патентное
ведомство

(11) 022796

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- (45) Дата публикации и выдачи патента: 2016.03.31
(21) Номер заявки: 201000471
(22) Дата подачи: 2008.09.09

(51) Int. Cl. C07K 16/24 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) АНТИТЕЛО, СПОСОБНОЕ СВЯЗЫВАТЬ ТИМУСНЫЙ СТРОМАЛЬНЫЙ ЛИМФОПОЭТИН, НУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА, ЕГО КОДИРУЮЩАЯ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИЙ ВЕКТОР, КЛЕТКА-ХОЗЯИН, ГИБРИДОМА, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИТЕЛА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

- (31) 60/971,178; 61/091,676
(32) 2007.09.10; 2008.08.25
(33) US
(43) 2010.10.29
(86) PCT/US2008/010510
(87) WO 2009/035577 2009.03.19
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АМГЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Комо Майкл Р., Смозерс Джеймс Ф., Юн
Бо-рин П., Мелин Кристофер (US)

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

(56) WO-A-2007096149
WO-A-2005007186
ALLAKHVERDI ZOULFIA ET AL.:
"Thymic stromal lymphopoietin is released by
human epithelial cells in response to microbes,
trauma, or inflammation and potently activates
mast cells". JOURNAL OF EXPERIMENTAL
MEDICINE, vol. 204, no. 2, February 2007 (2007-
02), pages 253-258, XP002511407, ISSN: 0022-
1007, the whole document

SOUANELIS ET AL.: "Human epithelial
cells trigger dendritic cell-mediated allergic
inflammation by producing TSLP". NATURE
IMMUNOLOGY, NATURE PUBLISHING
GROUP, GB, vol. 3, no. 7, 1 July 2002 (2002-07-
01), pages 673-680, XP002979520, ISSN: 1529-
2908, the whole document

B1

022796

(57) Настоящее изобретение относится к изолированному антителу, специфически связывающему полипептид тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) и включающему: а) вариабельный домен легкой цепи, включающий: i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13; ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60; и iii) последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105; и б) вариабельный домен тяжелой цепи, включающий: i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:145; ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:173; и iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:212; или а) вариабельный домен легкой цепи, имеющий последовательность, выбранную из группы, состоящей из: i) аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 80% идентичной SEQ ID NO:363; ii) аминокислотной последовательности, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO:362; и iii) аминокислотной последовательности, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая гибридизуется при умеренно строгих условиях с полинуклеотидом, комплементарным полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO:362; и б) вариабельный домен тяжелой цепи, имеющий последовательность, выбранную из группы, состоящей из: i) аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 80% идентичной SEQ ID NO:361; ii) аминокислотной последовательности, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO:360; и iii) аминокислотной последовательности, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая гибридизуется при умеренно строгих условиях с полинуклеотидом, комплементарным полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO:360; или вариабельный домен легкой цепи, включающий последовательность SEQ ID NO:363, и вариабельный домен тяжелой цепи, включающий последовательность SEQ ID NO:361. Настоящее изобретение также включает выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, рекомбинантный экспрессирующий вектор, клетку-хозяина, содержащую такой вектор, гибридому, продуцирующую антитело, а также способ получения антитела и его применение, включая фармацевтическую композицию для лечения и предупреждения связанных с TSLP воспалительных и фиброзных расстройств.

022796

B1

Область, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к композициям антигенсвязывающих белков, включающих антитела, способные связывать человеческий тимусный стромальный лимфопоэтин, а также к связанным с ними методам.

Предпосылки создания изобретения

Распространённость аллергических заболеваний, таких как астма, ринит, атопический дерматит и пищевая аллергия, по-видимому, в последние годы увеличивается, в особенности, в развитых странах, поражая всё большую часть населения (Kay, N. Engl. J. Med. 344: 30-37 (2001)). Тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) представляет собой цитокин, продуцируемый эпителиальными клетками в ответ на провоспалительные раздражители. Обнаружено, что TSLP стимулирует аллергические воспалительные реакции, главным образом, за счёт своей активности в отношении дендритных и тучных клеток (Soumelis et al., Nat Immunol 3(7): 673-680 (2002), Allakhverdi et al., J. Exp. Med. 204(2): 253-258 (2007)). Сообщалось, что экспрессия человеческого TSLP повышается в астматических дыхательных путях, коррелируя с тяжестью заболевания (Ying et al., J. Immunol. 174: 8183-8190 (2005)). Кроме того, некоторые уровни белка TSLP обнаруживаются в концентрированной жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BAL) больных астмой и других пациентов, страдающих аллергическими расстройствами. Также повышенные уровни белка и мРНК TSLP обнаруживаются в поражённой коже пациентов с атопическим дерматитом (AD). Поэтому antagonисты TSLP могут применяться при лечении воспалительных расстройств.

Кроме того, найдено, что TSLP стимулирует фиброз, как сообщалось в патентной заявке США регистрационный номер 11/344379. Если в процессе восстановления тканей фиброза ничто не препятствует, то фиброзное заболевание приводит к общирному ремоделированию ткани и образованию покрытой постоянными рубцами ткани (Wynn, Nature Rev. Immunol. 4, 583 (2004)). По оценкам до 45% смертей в Соединённых Штатах может быть вызвано фибропролиферативными заболеваниями, которые могут действовать на многие ткани и системы органов (Wynn, см. выше, 595 (2004)).

В настоящее время для лечения фиброзных заболеваний применяют противовоспалительные лекарственные средства, так как фиброз является общим для многих стойких воспалительных заболеваний, таких как идиопатический лёгочный фиброз, прогрессирующее почечное заболевание и цирроз печени. Однако механизмы, участвующие в регуляции фиброза, по-видимому, отличаются от механизмов воспаления, и противовоспалительные терапевтические средства не всегда эффективно уменьшают или предупреждают фиброз (Wynn, см. выше). Следовательно, остаётся потребность в разработке лекарственных средств для уменьшения и предупреждения фиброза.

Поэтому можно было бы ожидать, что antagonисты TSLP будут полезны при лечении воспалительных и фиброзных расстройств. Настоящее раскрытие включает такие лекарственные средства и способы лечения.

Сущность изобретения

В одном аспекте настояще изобретение относится к изолированному антителу, включающему

А

а) вариабельный домен легкой цепи, включающий

i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13;

ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60; и

iii) последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105; и

b) вариабельный домен тяжелой цепи, включающий

i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:145;

ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:173; и

iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:212; или

Б

а) вариабельный домен легкой цепи, имеющий последовательность, выбранную из группы, состоящей из

i) аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 80% идентичной SEQ ID NO:363;

ii) аминокислотной последовательности, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO:362; и

iii) аминокислотной последовательности, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая гибридизуется при умеренно строгих условиях с полинуклеотидом, комплементарным полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO:362; и

б) вариабельный домен тяжелой цепи, имеющий последовательность, выбранную из группы, состоящей из

- i) аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 80% идентичной SEQ ID NO:361;
- ii) аминокислотной последовательности, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO:360; и
- iii) аминокислотной последовательности, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая гибридизуется при умеренно строгих условиях с полинуклеотидом, комплементарным полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO:360; или

C

вариабельный домен легкой цепи, включающий последовательность SEQ ID NO:363, и вариабельный домен тяжелой цепи, включающий последовательность SEQ ID NO:361;

причем антитело согласно подпунктам А, В или С специфически связывает полипептид тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP), заданный аминокислотами 29-159 последовательности SEQ ID NO:2.

В одном из воплощений изолированное антитело включает а) вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363; или б) вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361; или с) вариабельный домен легкой цепи согласно (а) и вариабельный домен тяжелой цепи согласно (б).

В еще одном из воплощений антитело содержит вариабельный домен легкой цепи согласно (а) и вариабельный домен тяжелой цепи согласно (б).

В еще одном из воплощений антитело содержит а) легкую цепь, содержащую вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363, и константный домен легкой цепи лямбда, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:369; и б) тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, и константный домен тяжелой цепи IgG2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:365.

В следующем воплощении антитело а) связывается с TSLP, по существу, с таким же значением K_d , что и эталонное антитело, и/или б) ингибитирует активность TSLP в соответствии со способом анализа осеопротегерина (OPG) с первичными клетками с тем же значением IC_{50} , что и эталонное антитело; где указанное эталонное антитело содержит а) легкую цепь, содержащую вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363, и константный домен легкой цепи лямбда, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:369; и б) тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, и константный домен тяжелой цепи IgG2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:365.

В еще одном из воплощений антитело выбирают из группы, состоящей из человеческого антитела, гуманизированного антитела, химерного антитела, моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, антигенсвязывающего фрагмента антитела, одноцепочечного антитела, мономерного антитела, диатела, триатела, тетратела, фрагмента Fab, фрагмента F(fa')x, доменного антитела, IgD антитела, IgE антитела, IgM антитела, IgG1 антитела, IgG2 антитела, IgG3 антитела, IgG4 антитела и IgG4 антитела, имеющего по меньшей мере одну мутацию в шарнирной области, которая снижает тенденцию к образованию дисульфидных связей внутри тяжелой цепи.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения связанного с TSLP воспалительного состояния или связанного с TSLP фиброзного расстройства, содержащей эффективное количество любого из описанных выше антител.

В одном из воплощений фармацевтическая композиция содержит эффективное количество антитела, содержащего а) легкую цепь, содержащую вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363, и константный домен легкой цепи лямбда, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:369; и б) тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, и константный домен тяжелой цепи IgG2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:365.

В еще одном из воплощений фармацевтической композиции воспалительное состояние выбирают из группы, состоящей из аллергической астмы, аллергического риносинусита, аллергического конъюнктивита и атопического дерматита.

В еще одном из воплощений фармацевтической композиции фиброзное расстройство выбирают из группы, состоящей из склеродермии, интерстициального заболевания лёгких, идиопатического лёгочно-го фиброза, фиброза, вызванного хроническим гепатитом В или С, фиброза, вызванного облучением, и фиброза, возникающего при заживлении ран.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей полинуклеотидную последовательность, кодирующую вариабельный домен лёгкой цепи, вариабельный домен тяжёлой цепи, или оба этих домена любого из описанных выше антител; или где полинуклеотид кодирует аминокислотную последовательность, представленную SEQ ID NO:363, SEQ ID NO:361 или обе эти последовательности.

В одном из воплощений полинуклеотидная последовательность кодирует лёгкую цепь или тяжелую

цепь, или лёгкую цепь и тяжелую цепь антитела, содержащего а) легкую цепь, содержащую вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363, и константный домен легкой цепи лямбда, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:369; и б) тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, и константный домен тяжелой цепи IgG2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:365.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к рекомбинантному экспрессирующему вектору, содержащему описанную выше нуклеиновую кислоту.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к клетке-хозяину, содержащей описанный выше экспрессирующий вектор, за исключением трансформированной человеческой клетки-хозяина, находящейся в организме человека.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к гибридому, способной продуцировать антитело, содержащее а) легкую цепь, содержащую вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363, и константный домен легкой цепи лямбда, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:369; и б) тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, и константный домен тяжелой цепи IgG2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:365.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к способу получения любого описанного выше антитела, включающему инкубацию описанной выше клетки-хозяина в условиях, которые позволяют ей экспрессировать антитело.

В одном из воплощений способа антитело представляет собой антитело, содержащее а) легкую цепь, содержащую вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363, и константный домен легкой цепи лямбда, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:369; и б) тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, и константный домен тяжелой цепи IgG2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:365.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к применению любого из указанных выше антител в изготовлении лекарственного средства для лечения связанного с TSLP воспалительного состояния у субъекта, нуждающегося в таком лечении, или связанного с TSLP фиброзного расстройства у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

В одном из воплощений антитело представляет собой антитело, содержащее а) легкую цепь, содержащую вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363, и константный домен легкой цепи лямбда, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:369; и б) тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, и константный домен тяжелой цепи IgG2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:365.

В следующем воплощении воспалительное состояние выбирают из группы, состоящей из аллергической астмы, аллергического риносинусита, аллергического конъюнктивита и атопического дерматита.

Краткое описание фигур

Фиг. 1А-1F. На этих фигурах представлена аминокислотная последовательность областей CDR1, CDR2 и CDR3 лёгкой цепи Al-A27. Кроме того, представлена типичная нуклеотидная последовательность, кодирующая каждую область CDR.

Фиг. 2А-2F. На этих фигурах представлена аминокислотная последовательность областей CDR1, CDR2 и CDR3 тяжёлой цепи Al-A27. Кроме того, представлена типичная нуклеотидная последовательность, кодирующая каждую область CDR.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к антигенсвязывающим агентам, включая антигенсвязывающие белки, которые специфически связываются с цитокином - человеческим тимусным стромальным лимфопоэтином (TSLP), включая антигенсвязывающие белки, которые ингибируют связывание и передачу сигнала TSLP, такие как антагонистические антитела к TSLP, фрагменты антител и производные антител. Антигенсвязывающие агенты применимы для ингибирования или блокирования связывания TSLP с его рецептором и для лечения воспалительных заболеваний, фиброзных заболеваний и других родственных состояний.

Кроме того, настоящее изобретение включает композиции, наборы и способы, относящиеся к антигенсвязывающим белкам, которые связываются с TSLP. Также охватываются нуклеотидные молекулы и их производные и фрагменты, содержащие последовательность полинуклеотидов, которые кодируют полный полипептид или часть полипептида, который связывается с TSLP, таких как нуклеиновая кислота, которая кодирует полное антитело или часть антитела против TSLP, фрагмент антитела и производное антитела. Помимо этого, настоящее изобретение включает векторы и плазмиды, содержащие такие нуклеиновые кислоты, и клетки или линии клеток, содержащие такие нуклеиновые кислоты и/или векторы и плазмиды. Охватываемые способы включают, например, способы получения, идентификации или выделения антигенсвязывающих белков, которые связываются с человеческим TSLP, такие как антитела против TSLP, способы определения, связыва-

ется ли антигенсвязывающий белок с TSLP, способы приготовления композиций, таких как фармацевтические композиции, содержащие антигенсвязывающий белок, который связывается с TSLP, и способы введения антигенсвязывающего белка, который связывается с TSLP, субъекту, например, способы лечения состояния, опосредованного TSLP, и для модуляции биологической активности, ассоциированной с передачей сигнала от TSLP *in vivo* или *in vitro*.

TSLP

Тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) относится к цитокину с "узлом" из четырёх альфа-спиралей типа I, который является членом семейства IL-2, но более тесно связан с (более близок) IL-7. Цитокины представляют собой низкомолекулярные регуляторные белки, секретируемые в ответ на определённые раздражители (стимулы), которые действуют на рецепторы на мемbrane клеток-мишеней. Цитокины регулируют различные клеточные реакции. Цитокины, в целом, описаны в ссылочных материалах (см. Cytokines. A. Mire-Sluis and R. Thome, ed., Academic Press, New York, 1998).

TSLP первоначально клонировали, используя линию мышиных тимусных стромальных клеток (Sims et al. J. Exp. Med 192 (5), 671-680 (2000)), и нашли, что он поддерживает раннее развитие В и Т клеток. Позже клонировали человеческий TSLP и нашли, что он на 43% идентичен аминокислотной последовательности мышьего гомолога (Quentmeier et al. Leukemia 15, 1286-1292 (2001), и патент США № 6555520, который вводится в данное описание в качестве ссылки). Полинуклеотидная и аминокислотная последовательности человеческого TSLP представлены SEQ ID NO:1 и 2 соответственно. Было найдено, что TSLP связывается с низкой аффинностью с цепью рецептора из семейства рецепторов гемопоэтина, называемого TSLP рецептором (TSLPR), который описан в патентной заявке США № 09/895945 (№ публикации 2002/0068323) (SEQ ID NO:3 и 4). Полинуклеотидная последовательность, кодирующая человеческий TSLPR, представлена как SEQ ID NO:3 настоящей заявки, аминокислотная последовательность представлена как SEQ ID NO:4 настоящей заявки соответственно. Растворимый домен TSLPR представляет собой домен примерно от аминокислоты 25 до аминокислоты 231 последовательности SEQ ID NO:4. TSLP связывается с высокой аффинностью с гетеродимерным комплексом TSLPR и рецептором альфа интерлейкина 7 IL-7R α (Park et al., J. Exp. Med 192: 5 (2000), патентная заявка США № 09/895945, номер публикации США 2002/0068323). Последовательность рецептора IL-7 показана на фиг. 2 в патенте США № 5264416, который вводится в данное описание в качестве ссылки. Последовательность растворимого домена IL-7 рецептора α представляет собой последовательность аминокислот от 1 до 219 на фиг. 2 в патенте США № 5264416.

Термин "TSLP полипептиды" по данному описанию относится к различным формам TSLP, применимым в качестве иммуногенов. Эти TSLP полипептиды включают TSLP, экспрессируемые в модифицированной форме, в которой сайт расщепления фурином удалён за счёт модификации аминокислотной последовательности, как описано в опубликованной патентной заявке PCT WO 03/032898. Модифицированный TSLP сохраняет активность, но полноразмерная последовательность легче экспрессируется в клетках млекопитающих, таких как клетки СНО. Примеры TSLP полипептидов включают SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:373 и SEQ ID NO:375.

Кроме того, был идентифицирован TSLP обезьяны циномолгус, он показан ниже, в примере 1 и представлен, например, в SEQ ID NO:380.

TSLP продуцируется в человеческих эпителиальных клетках, включая эпителиальные клетки кожи, бронхов, трахеи и дыхательных путей, кератиноцитах, стромальных и тучных клетках, клетках гладких мышц, фибробластах лёгких и дермальных фибробластах, как определено количественным анализом мРНК (Soumelis et al., Nature Immunol. 3 (7) 673-680 (2002)). Как мышьий, так и человеческий TSLP принимают участие в стимулировании аллергического воспаления.

Таблица 1

| Название белка | Вид | Синонимы | База(ы) данных (или патентная заявка) | Регистрационный № |
|---------------------|-------------------------------------|--|---|-------------------|
| TSLP | <i>Homo sapiens</i> | Тимусный стромальный лимфопоэтин белок | GenBank/ SEQ ID NO: 2 из патента США №.6555520 | AAK67940 |
| Модифицирован. TSLP | <i>Homo sapiens</i> | Тимусный стромальный лимфопоэтин | SEQ ID NO: 10, 12, 14, 16, 17, 18 из WO 03/032898 | |
| TSLP | <i>Mus musculus</i> (мышь домашняя) | Лимфопоэтин тимусной стромы; Тимусный стромальный лимфопоэтин | GenBank | AAF81677 |
| TSLPR | <i>Homo sapiens</i> | Цитокин-рецептороподобный фактор 2 (CRL2); IL-XR; Рецептор тимусного стромального лимфопоэтина | SEQ ID NO: 5 из US 2002/0068323 | |
| TSLPR | <i>Mus</i> | Цитокин-рецептороподобный фактор 2; Типа I рецептор цитокинов дельта 1; Цитокин-рецептороподобная молекула 2 (CRLM- 2); Рецептор тимусного стромального лимфопоэтина | GenBank, SWISSPROT | Q8CII9 |
| IL-7R | <i>Homo sapiens</i> | Рецептор интерлейкина- 7 | GenBank/патент США №: 5264416 | NM_002185 |

TSLP активность

TSLP активность включает пролиферацию клеток BAF, экспрессирующих человеческий TSLPR (BAF/HTR), как описано в опубликованной патентной заявке PCT WO 03/032898. В BAF/HTR биоанализе используют линию мышиных В пролимфоцитов, которые трансформированы человеческим TSLP рецептором. Клетки BAF/HTR зависят от huTSLP для роста и пролиферируют в ответ на активный huTSLP, добавленный в тест-образцы. После инкубационного периода количественно определяют пролиферацию клеток, добавляя краситель Alamar Blue I или третированный тимидин. Пролиферацию можно также количественно определять, используя продажный набор, такой как набор для анализа клеточной пролиферации CYQUANT (Invitrogen).

Дополнительные анализы huTSLP активности включают, например, количественное определение индукции роста Т-клеток из костного мозга человека с помощью TSLP, как описано в патенте США 6555520. Другой TSLP активностью является способность активировать STAT5, как описано в ссылочном материале Levin et al., J. Immunol. 162: 677-683 (1999) и PCT патентной заявке WO 03/032898.

Другие анализы включают индуцированное TSLP продуцирование CCL17/TARC при использовании первичных человеческих моноцитов и дендритных клеток, как описано в опубликованной патентной заявке США № 2006/0039910 (регистрационный номер 11/205909).

Клеточные анализы, применимые для количественного определения TSLP активности, описаны в приведённых ниже примерах. Эти анализы включают анализ пролиферации BAF клеток, описанный выше, а также анализ первичных клеток, описанный ниже, в котором измеряют индуцированное TSLP продуцирование остеопротегерина (OPG) при использовании первичных человеческих дендритных клеток, а также анализ с применением мононуклеарных клеток периферической крови обезьяны циномолгус, также описанный ниже.

Помимо этого, TSLP активность включает *in vivo* активность. Эту активность можно количественно определять на мышиных моделях, например, таких как описанные Zhou et al., Nat Immunol 6(10), 1047-1053 (2005), и Yoo et al., J Exp Med. 202(4), 541-549 (2005). Например, показано, что антитело против мышиного TSLP понижает BALF целялюлярность и уровни IL-5 и IL-13 BALF на Ova (овальбумин)-индукционной модели астмы (Zhou et al.) Definitions.

Полинуклеотидная и полипептидная последовательности показаны с использованием стандартных одно-или трёхбуквенных сокращений. Если не указано иначе, аминоконцы полипептидных последовательностей расположены слева, а их карбоксиконцы - справа, а 5' конец одноцепочных нуклеотидных последовательностей и верхней нити двухцепочных нуклеотидных последовательностей расположены слева, а их 3' концы - справа. Конкретную полипептидную или полинуклеотидную последовательность можно также описать, объясняя, чем она отличается от эталонной последовательности.

Полинуклеотидная и полипептидная последовательности вариабельных доменов конкретной лёгкой и тяжёлой цепи обозначаются L1 ("вариабельный домен лёгкой цепи 1"), H1 ("вариабельный домен тяжёлой цепи 1") и т.д. Антитела, содержащие лёгкую цепь и тяжёлую цепь, показаны путём объединения названия вариабельных доменов лёгкой и тяжёлой цепи. Например, обозначение "L4H7" показывает, что антитело содержит вариабельный домен лёгкой цепи L4 и вариабельный домен тяжёлой цепи H7.

Если не указано иначе, научные и технические термины, применяемые в связи с настоящим изобретением, имеют общепринятые значения, понятные рядовым специалистам в данной области техники. Кроме того, если контекст не указывает иначе, термины, относящиеся к единичному, включают множественное, а термины, относящиеся к множественному, включают единичное. Как правило, применяемые терминология и методы, относящиеся к культуре клеток и тканей, молекулярной биологии, иммунологии, микробиологии, генетике и химии и гибридизации белков и нуклеиновых кислот по данному описанию, являются общеизвестными и общеупотребительными в уровне техники. Если не указано иначе, способы и методики по настоящему изобретению обычно осуществляются в соответствии с традиционными методами, хорошо известными в уровне техники и описанными в общих и более специальных ссылочных материалах, которые цитируются и обсуждаются по ходу настоящего описания (см., например, Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989); Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates (1992) и Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990), которые вводятся в данное описание в качестве ссылки). Ферментативные реакции и методы очистки осуществляют в соответствии с инструкциями производителя, методами, обычно применяемыми в уровне техники или представленными в данном описании. Применяемая терминология, относящаяся к лабораторным способам и методикам аналитической химии, синтетической органической химии и медицинской и фармацевтической химии по данному описанию, является хорошо известной и общеупотребительной в уровне техники. Можно применять стандартные методы химического синтеза, химического анализа, приготовления и доставки фармацевтических препаратов или лечения пациентов.

Если не указано иначе, следует понимать, что следующие термины имеют нижеприведённые значения. Термин "выделенная молекула" (где молекула обозначает, например, полипептид, полинуклеотид или антитело) обозначает молекулу, которая вследствие своего происхождения или источника получения

(1) не ассоциирована со связанными с ней в природе компонентами, которые сопутствуют ей в её нативном состоянии, (2) практически не содержит других молекул того же вида, (3) экспрессируется клеткой другого вида или (4) не встречается в природе. Так, молекула, синтезированная химическим синтезом или экспрессирующаяся в клеточной системе, отличной от клетки, являющейся её естественным источником, является "выделенной, изолированной" от естественно связанных компонентов. Можно сделать так, что молекула практически не будет содержать естественно связанных компонентов, выделяя её с помощью методов очистки, хорошо известных в уровне техники. Чистоту молекулы, или гомогенность, можно оценивать различными методами, хорошо известными в уровне техники. Например, чистоту образца полипептида можно оценивать, используя электрофорез в полиакриламидном геле и окрашивание геля для визуализации полипептида общезвестными в уровне техники методами. Для некоторых целей можно применять более высокое разрешение, используя ВЭЖХ или другие методы очистки, хорошо известные в уровне техники.

Термины "ингибитор TSLP" и "антагонист TSLP" применяются взаимозаменяющими. Каждый из этих терминов обозначает молекулу, которая детектируемо ингибитирует передачу сигнала от TSLP. Например, клеточный анализ, описанный ниже, в примере 4, представляет собой анализ, применимый для определения ингибиции передачи сигнала от TSLP.

Каждый из терминов "пептид", "полипептид" и "белок" относится к молекуле, содержащей два или более аминокислотных остатка, соединённых друг с другом пептидными связями. Эти термины охватывают, например, нативные и искусственные белки, фрагменты белков и полипептидные аналоги (такие как мутеины, варианты и слитые белки) белковой последовательности, а также белки, модифицированные по ковалентной или нековалентной связи посттрансляционно, или иным способом. Пептид, полипептид или белок может быть мономерным или полимерным.

Термин "полипептидный фрагмент" по данному описанию относится к полипептиду, имеющему аминоконцевую и/или карбоксонкцевую делецию по сравнению с соответствующим полноразмерным белком. Фрагменты могут иметь в длину 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 50, 70, 80, 90, 100, 150 или 200 аминокислот. Фрагменты могут также иметь в длину не больше 1000, 750, 500, 250, 200, 175, 150, 125, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 14, 13, 12, 11 или 10 аминокислот. Кроме того, фрагмент может содержать на любом конце или на обоих концах одну или более дополнительных аминокислот, например последовательность аминокислот из другого естественного белка (например, Fc или домен лейциновой застёжки-молнии) или искусственную аминокислотную последовательность (например, искусственную линкерную последовательность).

Полипептиды по изобретению включают полипептиды, модифицированные любым способом и с любой целью, например, чтобы (1) понизить чувствительность к протеолизу, (2) понизить чувствительность к окислению, (3) изменить аффинность связывания для образования белковых комплексов, (4) изменить аффинность связывания и (5) придать или модифицировать другие физико-химические свойства. Аналоги включают мутеины полипептидов. Например, можно ввести единичные или множественные аминокислотные замены (например, консервативные аминокислотные замены) в природную (естественную) последовательность (например, на участке полипептида за пределами домена (доменов), участвующего (их) в межмолекулярных контактах). "Консервативная аминокислотная замена" представляет собой замену, которая практически не меняет структурные характеристики исходной последовательности (например, заменяющая аминокислота не должна способствовать разрушению спирали, содержащейся в исходной последовательности, или разрушению вторичной структуры другого типа, которая характеризует исходное соединение или необходима для его функциональности). Примеры общепризнанных в уровне техники вторичных и третичных структур приводятся в Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed., W.H. Freeman and Company, New York (1984); Introduction to Protein Structure (G. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991); и Thornton et al. Nature 354: 105 (1991), каждый из этих ссылочных материалов вводится в данное описание в качестве ссылки.

"Вариант" полипептида представляет собой аминокислотную последовательность, в которой один или более аминокислотных остатков вводится в аминокислотную последовательность, делегируется из аминокислотной последовательности и/или заменяется на аминокислотную последовательность в относительно другой полипептидной последовательности. Варианты по изобретению включают слитые белки. Варианты антител по данному описанию включают также варианты, которые являются результатом процессинга. Такие варианты включают варианты, имеющие одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более дополнительных аминокислот на N-конце лёгкой или тяжёлой цепи, например, в результате малоэффективного отщепления сигнальной последовательности. Такие варианты включают также варианты, в которых недостаёт одной или более аминокислот на N- или C-конце лёгкой или тяжёлой цепи.

"Производное" полипептида представляет собой полипептид (например, антитело), который модифицирован химическими методами, например конъюгацией с другим химическим агентом, например полистиленгликолем, альбумином (например, альбумином из человеческой сыворотки), фосфорилированием и гликозилированием. Если не указано иначе, термин "антитело" включает, помимо антител, содержащих две полноразмерных тяжёлых цепи и две полноразмерных лёгких цепи, их производные, ва-

рианты, фрагменты и мутеины, примеры которых приводятся в данном описании.

"Антигенсвязывающий белок" по настоящему раскрытию обозначает белок, способный связываться с антигеном, и, необязательно, его оставной ("скаффолд") или скелетный участок, способствующий тому, что антигенсвязывающий участок принимает конформацию, которая стимулирует связывание антигенсвязывающего белка с антигеном. В одном варианте изобретения антигенсвязывающий белок по настоящему изобретению содержит по меньшей мере одну область CDR. Примеры антигенсвязывающих белков включают антитела, фрагменты антител (например, антигенсвязывающий участок антитела), производные антител и аналоги антител. Антигенсвязывающий белок может содержать, например, скаффолд альтернативного белка или искусственный скаффолд (остов) с привитыми CDR или CDR-производными. Такие скаффолды (неизменные части) включают, но без ограничения, скаффолды антител, содержащие мутации, введённые, например, с целью стабилизировать трёхмерную структуру антигенсвязывающего белка, а также полностью синтетические скаффолды, содержащие, например, биосовместимый полимер (см., например, Korndorfer et al., 2003, Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics. Volume 53. Issue 1: 121-129; Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20: 639-654). Кроме того, можно использовать пептидимитики антител ("PAM"), а также скаффолды на основе миметиков антител, использующих в качестве скаффолда фибронектин.

Например, антигенсвязывающий белок может иметь структуру природного иммуноглобулина. "Иммуноглобулин" представляет собой тетрамерную молекулу. В природном иммуноглобулине каждый тетramer состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, причём каждая пара имеет одну "лёгкую" (около 25 кДа) и одну "тяжёлую" цепь (около 50-70 кДа). Аминоконцевой участок каждой цепи включает вариабельную область примерно из 100-110 или более или более аминокислот, в первую очередь отвечающих за распознавание антигена. Карбоксиконцевой участок каждой цепи определяет постоянную область, в первую очередь отвечающую за распознавание антигена. Человеческие лёгкие цепи классифицируют как каппа и лямбда лёгкие цепи. Тяжёлые цепи классифицируются как мю, дельта, гамма, альфа или эпсилон и определяют изотип антитела как IgM, IgD, IgG, IgA и IgE соответственно. Внутри лёгкой и тяжёлой цепей вариабельные и постоянные области соединены областью "J" примерно из 12 или более аминокислот, причём тяжёлая цепь включает также область "D" примерно из 10 или более аминокислот (см., в целом, Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)) (вводится в данное описание во всей полноте для всех целей). Вариабельные области каждой пары лёгкая/тяжёлая цепь образуют сайт связывания антитела, так что каждый иммуноглобулин имеет два сайта связывания.

Цепи природных иммуноглобулинов имеют одну и ту же общую структуру относительно консервативных каркасных областей (FR), соединённых тремя гипервариабельными областями, также называемыми CDR (области определения комплементарности). От N-конца до С-конца как лёгкая, так и тяжёлая цепи содержат домены FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Отнесение аминокислот к каждому домену делают в соответствии с определениями Kabat et al. в Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991. Интактные антитела включают поликлональные, моноклональные, химерные, гуманизированные или полностью человеческие, имеющие полноразмерные тяжёлые и лёгкие цепи.

Если не указано иначе, термин "антитело" относится к интактному иммуноглобулину или к его антигенсвязывающему участку, который конкурирует с интактным антителом за специфическое связывание. Антигенсвязывающие участки можно получать методами рекомбинантной ДНК или ферментативным или химическим расщеплением интактных антител. Антигенсвязывающие участки включают Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv и доменные антитела (dAbs), и фрагменты гипервариабельных областей (CDR), одноцепочечные антитела (scFv), диатела (diabodies), триатела (triabodies), тетратела (tetrabodies) и полипептиды, которые содержат, по меньшей мере, участок иммуноглобулина, достаточный для того, чтобы сообщить полипептиду специфическое связывание с антигеном.

Фрагмент Fab представляет собой одновалентный фрагмент, имеющий домены V_L, V_H, C_L и C_{H1}; фрагмент F(ab')₂ представляет собой двухвалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанные в шарнирной области дисульфидным мостиком; фрагмент Fd имеет домены V_H и C_{H1}; фрагмент Fv имеет домены V_L и V_H одного плеча антитела; и фрагмент dAb имеет домен V_H, домен V_L или антигенсвязывающий фрагмент домена V_H или домена V_L (патенты США № 6846634, 6696245, опубликованные заявки США № 05/0202512, 04/0202995, 04/0038291, 04/0009507, 03/0039958, Ward et al., Nature 341: 544-546, 1989).

Одноцепочечное антитело (scFv) представляет собой антитело, в котором область V_L и область V_H соединены линкером (например, синтетической последовательностью аминокислотных остатков) с образованием непрерывной белковой цепи, причём линкер является достаточно длинным для того, чтобы белковая цепь могла "загнуться" обратно на себя и образовать одновалентный антигенсвязывающий сайт (см., например, Bird et al., 1988, Science 242: 423-26 и Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-83). Диатела и двухвалентные (бивалентные) антитела содержат две полипептидные цепи, где каждая полипептидная цепь содержит домены V_H и V_L, соединённые линкером, слишком коротким для того, чтобы было возможно объединение двух доменов одной и той же цепи, что делает возможным конъюга-

цию каждого домена с комплементарным доменом на другой полипептидной цепи (см., например, Holliger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-48, и Poljak et al., 1994, Structure 2: 1121-23). Если две полипептидные цепи диатела идентичны, то диатело, полученное в результате такой конъюгации, будет иметь два идентичных антигенсвязывающих сайта. Полипептидные цепи, имеющие отличающиеся последовательности, можно использовать для получения диатела с двумя различными антигенсвязывающими сайтами. Аналогично, триатела и тетратела представляют собой антитела, содержащие три и четыре полипептидных цепи соответственно и образующие соответственно три или четыре антигенсвязывающих сайта, которые могут быть одинаковыми или различными.

Гипервариабельные области (CDR) и каркасные области (FR) данного антитела можно идентифицировать, используя систему, описанную Kabat et al. (Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991). С помощью ковалентного или нековалентного связывания в молекулу можно ввести одну или более областей CDR, чтобы сделать её антигенсвязывающим белком. Антигенсвязывающий белок может включать область(и) CDR как часть более длинной полипептидной цепи, может ковалентно связывать область(и) CDR с другой полипептидной цепью или может включать область(и) CDR за счёт нековалентного связывания. Области CDR способствуют специальному связыванию антигенсвязывающего белка с конкретным представляющим интерес антигеном.

Антигенсвязывающий белок может иметь один или более сайтов связывания. Если имеется более одного сайта связывания, сайты связывания могут быть идентичными друг другу или могут быть различными. Например, естественный человеческий белок, как правило, имеет два идентичных сайта связывания, тогда как "биспецифическое" или "бифункциональное" антитело имеет два различных сайта связывания.

Термин "человеческое антитело" включает все антитела, которые имеют одну или более вариабельных и константных областей из последовательностей человеческих иммуноглобулинов. В одном варианте изобретения все вариабельные и константные домены образованы из человеческих иммуноглобулиновых последовательностей (полностью человеческое антитело). Эти антитела можно получать различными способами, примеры которых представлены ниже, включая иммунизацию представляющим интерес антигеном мыши, которое генетически модифицировано с целью экспрессировать антитела, образованные с применением генов, кодирующих человеческую тяжелую и/или лёгкую цепь.

Гуманизированное антитело имеет последовательность, которая отличается от последовательности антитела, образованного из отличного от человеческого вида с помощью одной или более аминокислотных замен, делеций и/или добавлений, так что при введении человеку гуманизированное антитело с меньшей вероятностью вызывает иммунный ответ и/или вызывает менее серьёзный иммунный ответ по сравнению с антителом вида, отличного человека. В одном варианте изобретения осуществляют мутацию некоторых аминокислот в каркасе и константных доменах тяжёлой и/или лёгкой цепей антитела вида, отличного от человека, получая гуманизированное антитело. В другом варианте изобретения константный(е) домен(ы) сливают с вариабельным(и) доменом(ами) нечеловеческого вида. В другом варианте изобретения один или более аминокислотных остатков в одной или более CDR последовательностей нечеловеческого антитела изменяют, чтобы понизить вероятность иммуногенность нечеловеческого антитела при введении человеку, причём изменённые аминокислотные остатки либо не являются очень важными для иммunoспецифического связывания антитела с его антигеном, либо сделанные изменения в аминокислотной последовательности являются изменениями консервативных участков, так что связывание гуманизированного антитела с антигеном не становится заметно хуже, чем связывание нечеловеческого антитела с антигеном. Примеры того, как получать гуманизированные антитела, можно найти в патентах США № 6054297, 5886152 и 5877293.

Термин "химерное антитело" относится к антителу, которое содержит одну или более областей из одного антитела и одну или более областей из одного или более других антител. В одном варианте изобретения одна или более областей CDR происходят из человеческого антитела против TSLP. В другом варианте изобретения все области CDR происходят из человеческого антитела против TSLP. В другом варианте изобретения CDR из более чем одного человеческого антитела против TSLP смешивают и сочетают в химерном антителе. Например, химерное антитело может содержать CDR1 лёгкой цепи первого человеческого антитела против TSLP, CDR2 и CDR3 лёгкой цепи второго человеческого антитела против TSLP, и области CDR тяжёлой цепи из третьего антитела против TSLP. Далее, каркасные области могут быть из тех же самых антител против TSLP, из одного или более различных антител, таких как человеческое антитело, или из гуманизированного антитела. В одном примере химерного антитела часть тяжёлой и/или лёгкой цепи идентична, гомологична антителу конкретного вида, или образована из антитела конкретного вида, или антитела, относящегося к конкретному классу или подклассу антител, тогда как остальная часть цепи (цепей) идентичны(ы), гомологична(ы) антителу конкретного вида или образована из антитела (антител) другого вида, или антитела (антител), относящегося (относящихся) к другому классу или подклассу антител. Также включаются фрагменты таких антител, которые проявляют заданную биологическую активность (т.е. способность специфически связывать человеческий TSLP рецептор).

Специалисты в данной области техники могут легко получать фрагменты или аналоги антител, сле-

для указаниям в данном описании и применяя методы, хорошо известные в уровне техники. Предпочтительные амино- и карбоксиконцы фрагментов или аналогов находятся близ границ функциональных доменов. Структурные и функциональные домены можно идентифицировать, сравнивая данные для нуклеотидной и/или аминокислотной последовательности со сведениями о соответствующей последовательности в базах данных. Для идентификации мотивов в последовательности или предсказанных белковых конформационных доменов, которые встречаются в других белках с известной структурой и/или функцией, можно использовать методы компьютерного сравнения. Известны методы идентификации белковых последовательностей, которые укладываются в известную трехмерную структуру (см., например, Bowie et al., 1991, Science 253: 164).

"CDR-привитое антитело" представляет собой антитело, содержащее одну или более областей CDR из антитела конкретного вида или изотипа и каркас другого антитела того же самого или другого вида или изотипа.

"Мультиспецифическое антитело" обозначает антитело, которое распознаёт более одного эпитопа на одном или более антигенов. Подклассом этого типа антитела является "биспецифическое антитело", которое распознаёт два различных эпитопа на одном и том же или на разных антигенах.

Антигенсвязывающий белок, включающий антитело, "специфически связывается" с антигеном, таким как TSLP, если он связывается с антигеном с высокой аффинностью связывания, определяемой величиной K_d (или соответствующей K_b по определению ниже) 10^{-7} М или менее.

"Антигенсвязывающий домен", "антигенсвязывающая область" или "антигенсвязывающий сайт" представляет собой участок антигенсвязывающего белка, который содержит аминокислотные остатки (или другие фрагменты), которые взаимодействуют с антигеном и вносят вклад в специфичность антигенсвязывающего белка и аффинность его к антигену. В случае антитела, которое специфически связывается со своим антигеном, этот участок включает по меньшей мере часть по меньшей мере одного из его CDR доменов.

"Процент идентичности" двух полинуклеотидных или двух полипептидных последовательностей определяют сравнением последовательностей с помощью компьютерной программы GAP (часть программного обеспечения GCG Wisconsin Package версия 10.3 (Accelrys, San Diego, CA), используя её параметры по умолчанию.

Термины "полинуклеотид", "олигонуклеотид" и "нуклеиновая кислота" применяются взаимозаменяясь по всему описанию и включают молекулы ДНК (например, кДНК или геномную ДНК), молекулы РНК (например, мРНК), аналоги ДНК или РНК, полученные с применением аналогов нуклеотидов (например, пептиднукleinовых кислот и неприродных аналогов нуклеотидов) и их гибриды. Нуклеотидные молекулы могут быть одннитевыми или двухнитевыми. В одном варианте изобретения нуклеотидные молекулы по изобретению содержат непрерывную открытую рамку считывания, кодирующую антитело или его фрагмент, производное, мутант или вариант по изобретению.

Два одннитевых (одноцепочечных) полинуклеотида являются "компллементом" друг друга, если их последовательности можно выравнивать в антипараллельной ориентации таким образом, что каждый нуклеотид в одном полинуклеотиде находится напротив своего комплементарного нуклеотида в другом полинуклеотиде, при отсутствии гэпов и неспаренных нуклеотидов на 5' и 3' конце каждой последовательности. Полинуклеотид является "компллементарным" другому полинуклеотиду, если два полинуклеотида могут гибридизоваться в умеренно жёстких (строгих) условиях. Таким образом, полинуклеотид может быть комплементарным другому полинуклеотиду, не будучи его комплементом.

"Вектор" представляет собой нуклеиновую кислоту, которую можно использовать для введения в клетку связанной с ней другой нуклеиновой кислоты. Одним типом вектора является "плазмида", этот термин относится к линейной или кольцевой двухнитевой молекуле ДНК, к которой могут быть лигированы дополнительные нуклеотидные сегменты. Другим типом вектора является вирусный вектор (например, ретровирусы, дефектные по репликации, адено-ассоциированные вирусы), отличающиеся тем, что дополнительные сегменты ДНК могут вводиться в вирусный геном. Некоторые векторы способны к автономной репликации в клетке-хозяине, в которую они вводятся (например, бактериальные векторы, содержащие бактериальный oriджин репликации, и эпизомальные векторы млекопитающих). Другие векторы (например, неэпизомальный векторы млекопитающих) интегрируются в геном клетки-хозяина при введении их в клетку-хозяина и в силу этого реплицируются наряду с геномом. "Экспрессирующий (экспрессионный) вектор", "экспрессионный вектор", вектор экспрессии представляет собой тип вектора, который может управлять экспрессией выбранного полинуклеотида.

Нуклеотидная последовательность "функционально связана" с регуляторной последовательностью, если регуляторная последовательность влияет на экспрессию (например, на уровень, регулирование по времени или локализацию экспрессии) нуклеотидной последовательности. "Регуляторная последовательность" обозначает нуклеиновую кислоту, которая влияет на экспрессию (например, на уровень, регулирование по времени или локализацию экспрессии) нуклеиновой кислоты, с которой она функционально связана. Регуляторная последовательность может, например, проявлять своё действие на регулируемую нуклеиновую кислоту либо непосредственно, либо действуя через одну или более других молекул (например, полипептидов, которые связываются с регуляторной последовательностью и/или нуклеино-

вой кислотой). Примеры регуляторных последовательностей включают промоторы, энхансеры и другие элементы, контролирующие экспрессию (например, сигналы полиденилирования). Другие примеры регуляторных последовательностей описаны, например, в Goeddel, 1990, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA and Baron et al., 1995, Nucleic Acids Res. 23: 3605-06. "Клетка-хозяин" представляет собой клетку, которую можно использовать для экспрессии нуклеиновой кислоты, например нуклеиновой кислоты по изобретению. Клетка-хозяин может являться клеткой прокариот, например E. coli, или она может являться клеткой эукариот (например, дрожжей или других грибов), растительной клеткой (например, растительной клеткой табака или томата), животной клеткой (например, человеческой клеткой, клеткой обезьяны, клеткой хомяка, клеткой крысы или мыши или клеткой насекомого) или гибридомой. Типичные клетки-хозяева включают линии клеток яичника китайского хомячка (CHO) или их производные, в том числе CHO линию DXB-11, дефицитную по DHFR (см. Urlaub et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216-20), CHO линии клеток, которые выращивают в бессыроточной среде (см. Rasmussen et al., 1998, Cytotechnology 28: 31), клетки CS-9, производные DXB-11 CHO клеток и AM-1/D клетки (описанные в патенте США № 6210924). Другие CHO клеточные линии включают CHO-K1 (ATCC# CCL-61), EM9 (ATCC# CRL-1861) и TVJ20 (ATCC# CRL-1862). Примеры других клеток-хозяев включают линию обезьяньих почечных клеток COS-7 (ATCC CRL 1651) (см. Gluzman et al., 1981, Cell 23: 175), L клетки, C127 клетки, 3T3 клетки (ATCC CCL 163), HeLa клетки, линии клеток BHK (ATCC CRL 10), линию клеток CV1/EBNA, образованную из линии почечных клеток CV1 африканской зелёной мартышки (ATCC CCL 70) (см. McMahan et al., 1991, EMBO J. 10: 2821), человеческие эмбриональные почечные клетки, такие как 293, 293 EBNA или MSR 293, человеческие эпидермальные клетки A431, человеческие клетки Colo205, другие трансформированные линии клеток приматов, нормальные диплоидные клетки, клеточные штаммы, полученные из *in vitro* культуры первичной ткани, первичных эксплантов, клетки HL-60, U937, НaK или Jurkat. Обычно клетка-хозяин представляет собой культивированную клетку, которая может быть трансформирована или трансфецирована кодирующими полипептид нуклеиновой кислотой, которую можно затем экспрессировать в клетке-хозяине. Выражение "рекомбинантная клетка-хозяин" можно употреблять для обозначения клетки-хозяина, которая трансформирована или трансфецирована нуклеиновой кислотой, подлежащей экспрессии. Клетка-хозяин также может представлять собой клетку, которая содержит нуклеиновую кислоту, но не экспрессирует её на заданном уровне, если регуляторная последовательность не введена в клетку-хозяина таким образом, чтобы она стала функционально связанный с нуклеиновой кислотой. Понятно, что термин клетка-хозяин относится не только к конкретной испытуемой клетке, но и к потомству или потенциальному потомству такой клетки. Так как в последующих поколениях могут происходить определённые модификации, например, вследствие мутации или воздействия окружающей среды, на самом деле такое потомство может не быть идентичным родительской клетке, но всё равно охватывается термином по данному описанию.

Антигенсвязывающие белки

В одном аспекте настоящее раскрытие включает антигенсвязывающие белки, такие как антитела, фрагменты антител, производные антител, мутеины антител и варианты антител, которые связываются с человеческим TSLP. Антигенсвязывающие в соответствии с настоящим раскрытием включают антигенсвязывающие белки, которые связываются с человеческим TSLP и тем самым снижают активность TSLP. Например, антигенсвязывающие белки могут препятствовать связыванию TSLP со своим рецептором и тем самым снижают активность TSLP.

В одном варианте настоящее изобретение включает антигенсвязывающий белок, который содержит одну или более CDR последовательностей, которые отличаются от CDR последовательности, показанной на фиг. 1A-1F или фиг. 2A-2F не более чем на 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков.

В другом варианте изобретения по меньшей мере одна из CDR3 последовательностей представляет собой последовательность, представленную на фиг. 1A-1F или фиг. 2A-2F. В другом варианте изобретения последовательность лёгкой цепи области CDR3 антигенсвязывающего белка представляет собой последовательность лёгкой цепи от A1 до A27, а последовательность тяжёлой цепи области CDR3 антигенсвязывающего белка представляет собой последовательность тяжёлой цепи от A1 до A27.

В другом варианте изобретения антигенсвязывающий белок дополнительно содержит 1, 2, 3, 4 или 5 CDR последовательностей, каждая из которых, независимо, отличается на 5, 4, 3, 2, 1 или 0 одиночных аминокислотных добавлений, замен и/или делеций от CDR последовательности A1-A27. Лёгкая цепь области CDR типичных антигенсвязывающих белков A1-A27 и тяжёлая цепь CDR типичных антигенсвязывающих белков A1-A27 показаны на фиг. 1A-1F и на фиг. 2A-2F соответственно. Также показаны полинуклеотидные последовательности, которые кодируют аминокислотные последовательности областей CDR. Кроме того, ниже приводятся консенсусные последовательности CDR последовательностей.

Консенсусные последовательности CDR
 CDR вариабельной области лёгкой цепи
 Группа 1a

LC CDR1 консенсусная последовательность

| | R | S | S | Q | S | L | X ₁ V | Y | S | D | G | X ₂ N | T | Y | L | N |
|-------|---|---|---|---|---|---|---------------------|---|---|---|---|---------------------|---|---|---|---|
| A16.1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A18.1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A13.1 | | | | | | | V | | | | | D | | | | |
| A19.1 | | | | | | | V | | | | | D | | | | |
| A20.1 | | | | | | | V | | | | | D | | | | |
| A14.1 | | | | | | | V | | | | | N | | | | |
| A15.1 | | | | | | | I | | | | | N | | | | |

R S S Q S L X, Y S D G X, T Y L N (SEQ ID NO: 246)

X₁ обозначает остаток V (валина) или остаток I (изолейцина);

X₂ обозначает остаток N (аспарагина) или остаток D (аспарагиновой кислоты).

LC CDR2 консенсусная последовательность

| | K | V | S | X ₃ Y | W | D | S |
|-------|---|---|---|---------------------|---|---|---|
| A16.1 | | | | | | | |
| A18.1 | | | | Y | | | |
| A13.1 | | | | N | | | |
| A19.1 | | | | N | | | |
| A20.1 | | | | N | | | |
| A14.1 | | | | N | | | |
| A15.1 | | | | N | | | |

K V S X₃, W D S (SEQ ID NO: 247)

X₃ обозначает остаток Y (тирофилана) или остаток N (аспарагина).

LC CDR3 консенсусная последовательность

| | M | Q | G | T | H | W | P | P | A |
|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A16.1 | | | | | | | | | |
| A18.1 | | | | | | | | | |
| A13.1 | | | | | | | | | |
| A19.1 | | | | | | | | | |
| A20.1 | | | | | | | | | |
| A14.1 | | | | | | | | | |
| A15.1 | | | | | | | | | |

MQGTHQPPA (SEQ ID NO: 248)

Группа 1b

LC CDR1 консенсусная последовательность

| | R | A | S | Q | X ₄ G | X ₅ L | S | S | W | L | A |
|-------|---|---|---|---|---------------------|---------------------|---|---|---|---|---|
| A13.2 | | | | | G | L | S | S | W | L | A |
| A14.2 | | | | | G | L | | | | | |
| A19.2 | | | | | G | L | | | | | |
| A20.2 | | | | | G | L | | | | | |
| A16.2 | | | | | S | L | | | | | |
| A18.2 | | | | | S | L | | | | | |
| A15.2 | | | | | G | I | | | | | |

R A S Q X₄, S S W L A (SEQ ID NO: 249)

X₄ обозначает остаток G (глицина) или остаток S (серина);

X₅ обозначает остаток L (лейцина) или остаток I (изолейцина).

LC CDR2 консенсусная последовательность

| | X ₆ N | X ₇ T | S | S | L | Q | S |
|-------|---------------------|---------------------|---|---|---|---|---|
| A13.2 | | | | | | | |
| A14.2 | | | | | | | |
| A19.2 | | | | | | | |
| A20.2 | | | | | | | |
| A16.2 | | | | | | | |
| A18.2 | | | | | | | |
| A15.2 | | | | | | | |

X₆, X₇, S S L Q S (SEQ ID NO: 250)

X₆ обозначает остаток N (аспарагина) или остаток T (треонина);

X₇ обозначает остаток T (треонина) или остаток A (аланина).

LC CDR3 консенсусная последовательность

| | Q | Q | A | N | S | F | P | L | T |
|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A13.2 | | | | | | | | | |
| A14.2 | | | | | | | | | |
| A19.2 | | | | | | | | | |
| A20.2 | | | | | | | | | |
| A16.2 | | | | | | | | | |
| A18.2 | | | | | | | | | |
| A15.2 | | | | | | | | | |

QQAX, SFPLT (SEQ ID NO: 251)

X₈ обозначает остаток N (аспарагина) или остаток D (аспарагиновой кислоты).

Группа 2

LC CDR1 консенсусная последовательность

| | | | | | | | | | | | |
|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A6 | S | G | D | K | L | G | D | K | Y | A | C |
| A8 | | | | | | | | | | | |

SGDKLGDKYAC (SEQ ID NO: 15)

LC CDR2 консенсусная последовательность

| | | | | | | | |
|----|---|---|---|---|---|---|---|
| A6 | Q | D | K | X | R | P | S |
| A8 | | | | N | | | |

QDX9KRPS (SEQ ID NO:252)

X₉ обозначает остаток K (лизина) или остаток N (аспарагина).

LC CDR3 консенсусная последовательность

| | | | | | | | | | |
|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A6 | Q | A | W | D | S | S | T | V | V |
| A8 | | | | | | | | | |

QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 107)

Группа 2

LC CDR1 консенсусная последовательность

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A3 | T | G | S | S | S | N | I | G | A | G | F | D | V | H |
| A4 | | | | | | | | | | | | | | |

TGSSSNIGAGFDVH (SEQ ID NO: 10)

LC CDR2 консенсусная последовательность

| | | | | | | | |
|----|---|---|---|---|---|---|---|
| A3 | D | N | N | N | R | P | S |
| A4 | | | | | | | |

DNNNRPS (SEQ ID NO: 57)

LC CDR3 консенсусная последовательность

| | | | | | | | | | | | | | |
|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A3 | Q | S | Y | D | S | N | L | S | G | S | I | V | V |
| A4 | | | | | | | | | | | | | |

QSYDSNLSGSIVV (SEQ ID NO: 102)

CDR ВАРИАБЕЛЬНОЙ ОБЛАСТИ ТЯЖЁЛОЙ ЦЕПИ

Группа 1

HC CDR1 консенсусная последовательность

| | | | | | | |
|-----|---|---|---|---|---|-----------------------|
| A13 | S | Y | G | M | H | X₁₀ |
| A14 | S | | | | | |
| A19 | S | | | | | |
| A20 | S | | | | | |
| A16 | N | | | | | |
| A18 | N | | | | | |
| A15 | N | | | | | |

X₁₀YGMH (SEQ ID NO: 253)

X₁₀ обозначает остаток S (серина) или остаток N (аспарагина).

HC CDR2 консенсусная последовательность

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|---|---|-----------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A13 | V | I | W | X₁₁ | D | G | S | N | K | Y | Y | A | D | S | V | K | G |
| A14 | | | | Y | | | | | | | | | | | | | |
| A19 | | | | Y | | | | | | | | | | | | | |
| A20 | | | | Y | | | | | | | | | | | | | |
| A16 | | | | Y | | | | | | | | | | | | | |
| A18 | | | | Y | | | | | | | | | | | | | |
| A15 | | | | F | | | | | | | | | | | | | |

VIX₁₁DGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 254)

X₁₁ обозначает остаток Y (тирофина) или остаток F (фенилаланина).

HC CDR3 консенсусная последовательность

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|---|---|---|-----------------------|---|---|---|---|---|---|-----------------------|---|---|---|---|---|---|
| A13 | G | G | G | I | X₁₂ | P | V | A | D | Y | Y | X₁₃ | Y | Y | G | M | D | V |
| A14 | | | | | P | | | | | | | Y | | | | | | |
| A19 | | | | | P | | | | | | | Y | | | | | | |
| A20 | | | | | P | | | | | | | Y | | | | | | |
| A16 | | | | | A | | | | | | | Y | | | | | | |
| A18 | | | | | A | | | | | | | Y | | | | | | |
| A15 | | | | | A | | | | | | | F | | | | | | |

GGGIX₁₂VADYYX₁₃YGMDV (SEQ ID NO: 255)

X₁₂ обозначает остаток P (пролина) или остаток A (аланина);

X₁₃ обозначает остаток Y (тирофина) или остаток F (фенилаланина).

Группа 2

HC CDR1 консенсусная последовательность

| | | | | | |
|----|---|---|---|---|---|
| A6 | S | Y | G | I | H |
| A8 | | | | | |

SYGIH (SEQ ID NO: 147)

HC CDR2 консенсусная последовательность

A6 V I S Y D G S X¹⁴ K Y Y A D S V K G
A8 Y N

VISYDGSX₁₄KYYADSVKG (SEQ ID NO: 256)

X_{14} обозначает остаток Y (тироцина) или остаток N (аспарагина).

HC CDR3 консенсусная последовательность

A6 G D S W N D R L N Y Y F Y D M D V
A8

GDSWNDRLNYYFYDMDV (SEQ ID NO: 214)

Группа 3

HC CDR1 консенсусная последовательность

| | | | |
|----|----------|----------|----------|
| | X_{15} | X_{16} | X_{17} |
| A3 | D | Y | Y |
| A4 | G | D | H |

X₁₅X₁₆YMX₁₇ (SEQ ID NO: 257)

X_{15} обозначает остаток D (аспарагиновой кислоты) или остаток G (глицина);
 X_{16} обозначает остаток Y (тирофина) или остаток D (аспарагиновой кислоты);
 X_{17} обозначает остаток Y (тирофина) или остаток H (гистидина).

HC CDR2 консенсусная последовательность

| | | | | | | | | | | | | | |
|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| A3 | W | I | N | P | N | S | G | G | T | N | X ₁₈ | X ₁₉ | X ₂₀ |
| A4 | H | A | R | | | | Y | V | Q | K | F | Q | G |

WINPNSGGTNX₁X₂X₃KFOG (SEQ ID NO: 258)

X_{18} обозначает остаток Y (тироцина) или остаток H (гистидина);

X_{10} обозначает остаток V (валина) или остаток A (аланина).

X_{11} обозначает остаток γ -валина, или остаток H (аланина),
 X_{20} обозначает остаток O (глутамина) или остаток R (аргинина).

НС CDR3 консенсусная последовательность

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-----------------|-----------------|---|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | X ₂₁ | X ₂₂ | | X ₂₃ | | | | | | | | |
| A3 | D | G | G | S | S | G | W | P | L | F | A | Y |
| A4 | R | | T | | | | | | | | D | |
| (SEQ ID NO: 259) | | | | | | | | | | | | |

линина) или салатом В (арганина);

X_{21} обозначает остаток G (глицина) или остаток R (аргинина);
 X_7 обозначает остаток S (серина) или остаток T (треонина);

X_{22} обозначает остаток S (серина) или остаток T (треонина);

X_{23} обозначает остаток А (аланина) или остаток D (аспарагина) (ПНС).

В табл. 2 (см. ниже) приводятся нуклеотидные (ДНК) последовательности,

домены тяжёлой цепи (H#) и вариабельные домены лёгкой цепи (L#), аминокислотные последовательности вариабельных доменов тяжёлой и лёгкой цепи для типичных TSLP-антигенсвязывающих белков A1-A27 соответственно. Области CDR 1, 2 и 3 для каждого вариабельного домена даются последовательно от начала к концу каждой последовательности. Каркасные (Fr) области подчёркнуты. Каркасные участки 1, 2, 3 и 4 для каждого вариабельного домена даются последовательно от начала к концу каждой последовательности (например, первый подчёркнутый участок последовательности представляет собой Fr1, второй представляет собой Fr2, третий представляет собой Fr3 и последний представляет собой Fr4 в каждой последовательности).

Таблица 2

Н1 Белок
QVOLVESGGGGVVOPGRSLIRLSCAASGFTFSNYGMHWVROAPGKGLEWWAVIWYDGNSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASLVGATNYYGMDVWQGQTVTYIIGS

VVS
(SEQ ID NO: 261)

L1 JHK

TCTTACGACTGACTCAGGCCCTGCTGTCTGGCTTGGGACAGACGTCAGATCC
ACATGCCAACGGAGCACGGCTCAGAACGTTATGCAAGCTGGTACCGAGAAAGCAGG
ATCTTGCGCTCTACGTCAGCTCTGTTAAAACCCGGCCCTCAGGGATCCAGGGG
ATTCCTCTCGCTCAGGAAACACAGCTTCTGACCATCTAGGGGCTCAGGGG
AGATGAGGCTGAGCTGACTGACTGACTGACTGACTGACTGACTGACTGACT
GGGGGGGGGACAGCTGACTGACTGACTGACTGACTGACTGACTGACTGACT

(SEQ ID NO: 262)
L1 Белок
SSELTOPDAVVALGOTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVISGKNYRPSGIPDRFSG
SSSGNTASLTITGAOAEDADYYCNSRDRSGNHLVFGGGTKLTVL

ATCTCTGGCTCAGCTCAGGAAACACAGCTTCCCTGACCATCACTGGGGCTCAGCGGA
AGATGAGGGTGCATTACTGAACTCCGGGAGCAGTGATAACCATCTAGTTGATT
TCGGCGGGGGACCAAGCTGACCCCTCA (SEQ ID NO. 266)

L2 Белок
SSELTQPAVSVALGOTVRITCQGDSLRTYYASWYQOKPGOAPIVSDKNNRPSGIPDRFSG
SSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSDNHLWFGGGTKLTVL
(SEQ ID NO: 267)

H3 Белок
QYVOLVSGAEEVKPGASVKSCASGYTFIDYYMYWVRQAPGQPEWMGWINPNSGGTNYQVKFOGRVTMRTDSISTAYMELSRMRSDTAVYYCARDGGSSGWPLFAYWGLGLTVSS (SEQ ID NO: 269)

L3 ДНК
CACTGTCTGGTGCAGCGACGCCGCTCAGTGTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCAT
CTCTCGACTGGGAGCAGCTCAACATCGGGGCAAGTTTGATGTAACCTGGTACCCAGGA
CTCTGGCAGGAACAGCGGAAACAACTCTTCATCTAAGAACAAACAATGGCCGGGGCTGGGT
CCCTGGGCAATTCTGGCTTCAGTCGACCTCGAGCCTTCAGGCTCTGGGCACTACTGGGT
CCAGGGCTGAGGATGAGGCTGATTAATCTGGCAAGCTTATGACGAAACCTTGAAGTGGTC
GATTTGGCTTCTGGCGGAGGGAGCAAGCTGACCCGCTTA(SF01D, No. 270)

L3 Белок OSVLTOPPSVSAGPQYRTISCTGSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKL11YDNNNRPSGVPDFSGSKSGSATLITGLQAEDADYYCQSYDSNLGSIVVFGGGTKLTV (SEQ ID NO: 271)
нДНК
CAAGGTGACGCTGGTGCAGTCCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGCCCTAGTA
CTCTCGAACGGCTTCCTGGATACATCTTACCGCCGATATTGACTGGTCGACAGGC
CCCTCTGGACAAGGGCTGGAGTGATGGATGTCACCCCTAACAGCTGGTCGACAGGC
ATGCAAGGGAAGTTTCAGGGCAGGTCATGACGACAGGGGACACGTCATCAGCACGCC
TACATGGAGCTGAGCAGGTCAGATCTGACGACAGGGCTGTTATTACTGTTGAGAGA
TAGGGGCTTACCGAGTGGCTGGGCAACTCTTGTACTATTGGGGCCAGGGAACACTGGTCACCG
CTCTCA (SEQ ID NO: 272)

H4 Белок
QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYIFTGDYMHWRQAPGQGLEWMGWNPNSGGTN
HARKFGQRVMTTRDTSITAYMELSRLRSDDTAVYYCVRDRGTSWGPFLFDYWGQGLTV
SS (SEQ ID NO: 273)

SS (SEQ ID NO: 273)
14 ДНК
CACTGGCTGAGCTGGACGCCGAGGGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCAT
CTCTCGACTGGGAGCAGCTAACATCGGGGAGGTGTTGATGTGCACTGGTACCAAGT
GCTTCAGGAAACAGCCCCAAACTCCCTCATCTTGATAAACAACAAATCGCCCCTAGGGGT
CCCTGACCCGATCTCTGGCTCAAGTCGGCCACCTCAGGCCCTCTGGCCATCTAGGGT
CCAGCGTAGAGGTAGGGCTGATTATCTACTCGGCATGCTTGTGATGAGCAACCTGTGTTG
GATTGTGTTATTCGGCGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTA (SEQ ID NO: 274)
14 Белок
OSV1TOPPSVSAGPQVRVTISCTGSSN1AGFDVHWYQLLPGTAKPLLIEDNNNRPSGVPRD
FSGSKGTSASLAITGLOAEDEADYYCQSYDSNLGSIIVFGG GTKLTV (SEQ ID NO: 275)

Н5 ДНК
CAAGATGCGACTGGTGGAGTCGGGGAGGCGTGGTCCAGGCTGGGAGGTCCCTGAGACT
CTCTCGACTGGCAGCTCTGGTATCCTTCAGAACATGAGCTGAGCTGGTCCGGCAGC
TCAGGCAAGGGACTGGAGCTGGGAGCTGATGATGAGAATATAACACT
ATGCAAGACTTCGTAAGGGCGATTCAACCATACCAAGAGAACATTCAGAACACTCTG
AATCTGCAAGTAAAGACAGCTGAAGGCCAGGGCAGAGCCAGGAGCAGCTGTATCTGCTGGAGG
CTGGCGACTGGGAGCTGGTATGATGATCTGGGGCCAAGGGACAACTGGTAC

H5 Белок
HQMLVESGGVVQPGRLSRLSCAASGFTFRTYGMHWVROAPGKGLEWAVIWYDGSNKH
YADSVKGRTITRDNKNTLNOMNSLRAEDTAVYYCARPQWELVHEAFDIWQGOTMVT

L5 Белок
SYVLTOPSVSVAPGOTARITCGGNNLGSKSVHWWYQOKPGQAPVIVVYDDSDRPSWIPERFS

H6 DHK
 CAGTGGCAGCTGGTGGAGCTCTGGGGGAGGCCGTGGTCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
 CCTCTTGCGGGCTCTGGATTACCTTTCAGTAGCTATGGCATTCCTGGGCTCCGCCAGCT
 CCAGGGCAAGGGGGCTGGAGTTGGGCGATTATATCATATGGAAAGTATAAACATA
 TGGCAGACTCTGGTAAGGGCCGAATCACCACCTCTCAGAGACAATTCAAGAACACGGCTG
 ATCTGCAAAATGAAACAGCTGGAGACTGGACAGCGCTGTGTATACTGTGCGAGAGGG
 GACTCTGGAAACGACAGATTAAACTACTACTCTACGATATGGACCTCTGGGCCAAGG
 GACCACGGTACCGCTCTCTCA
 (SEQ ID NO: 276)

Н6 Белок
QVOLVESGGGVVOPGRSLRLSCAASGFIFSSYGIHWVROAPGKGLEWAVISYDGSYKYYA
DSVKGRFTISNDKNLYTQMNLSRAEDTAVYYCARGDWSNDRLNYFYDMDVWQGT
TVTSS (SEO ID: NO_227)

L6 ДНК
TCCCTATGAGCTGACTCAGGGCACCTCAGTGTCCGTGCCCCAGGACAGACAGCCAGCATC
ACCTGCTCTGAGATAATGGGGATAATATGCTTGCTGGTATCAGAGAAAGCCAG
CCAGTCCCCCTGTCTGGTCATCTAAGATAAGAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCG
ATTCCTGGCTCAACTGGGAACAGCCATCTGAGCATACGGGGGACCCAGGCT
GGATGAGCTGCTGACTATTACTGTCAGGGGTGGGACAGCAGCACTGTGGTATTTCGGGGA
GGGACCAAGCTGACCGTCTCA
(SEQ ID No.: 278)

L6 Белок
SYELTOPPSVSVPQGOTASITCSGDKLGDKYACWYQOKPGQSPVLYIYQDNKRPSGIPERFSG
SNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTWFGGTQLTVL
(SEQ ID NO: 279)

Н7 ДНК
CAGGTGCAGCTGCAGGAAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTCACAGACCCCTGCCCC
CACCTGCACCTGCTCTGGCTGCCATCACCACTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCG
CCAGCACCGGAAAGGCCCTGGAGTGGATTGGGTTCATCATTACAGTGGACCACT
ACTACAAACCGTCCCTCAAGAGTCAGCTAACCTTACAGTAGACACACGCTAAGGCCAGT
TCTCCCTGAAGCTGTAAGCTGTGACTGCCGGACACGCCCTGTTATTACTGTGGAGAG
AAGTTGCCAGCTCGGGTAACCTGGTCAACCCCTGGGGCAGGGAAACCTGGTCAAC
GTCTCTCA (SEQ ID NO: 280)

Н7 Белок
QVOLVESGGVVOPGRSLRLSCAASGYTFSSYGIHWVRQAPKGLEWVAIVYDGSNKKY
ADSVVKRGFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCAREVRAYSGWYAAFYWGQGT
TVSS (SEQ ID NO: 281)

Л7 ДНК
TCCATGAGCTGACTCAGGCCACCCCTCAGTGCCGTGCCCCAGGACAGACGCCAGCATC
ACCTGCTCTGGAGATAAAATTGGGGATAAAATGCTTGTGTTATCAGCAGAAAGCCAGG
CCAGTCTCCCTGGTGTGCTCATCTACAAAGATAACAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCG
ATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGAAACACGCCACTTGGACCATCAGGGGACCCAGGCTAT
GGATGAGGCTGACTTAACTGTCAGGCTGGGACACGCCACTGCGATATTGGCGGA
GGGACCAAGCTGACCCCTCA (SEQ ID NO: 282)

Л7 Белок
SYELTOPPSVSVPQGOTASITCSGDKLGDKYACWYQOKPGQSPVLYIYQDNKRPSGIPERFSG
SNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAFGGTQLTVL (SEQ ID NO: 283)

Н8 ДНК
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGGCTGGGAGGTCCCTGAGACT
CTCTCTGAGCCCTCTGGATTCACTTCAGTAGCTATGGATTACTGGATTACTGGCTGCCAGGC
TCCAGGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATCATATGATGGAAGTAATAAATACT
ATGCAGACTCCGTGAAGGGCATTACCATCTCCAGAGACATTCAGAACACGCCCTG
TATCTGAAATGAACAGCTGAGAGCTGGAGGACACGCCCTGTTATTACTGTGGAGAGG
GGACTCTGGAACAGCACGATTAACACTACTCTACGATATGGACGTCCTGGGCAAG
GGACCGGGTCACCGTCTCTCA (SEQ ID NO: 284)

Н8 Белок
QVOLVESGGVVOPGRSLRLSCAASGYTFSSYGIHWVRQAPKGLEWVAIVYDGSNKKY
ADSVVKRGFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCAREVRAYSGWYAAFYWGQGT
TVSS (SEQ ID NO: 285)

Л8 ДНК
TCCATGAGCTGACTCAGGCCACCCCTCAGTGCCGTGCCCCAGGACAGACGCCAGCATC
ACCTGCTCTGGAGATAAAATTGGGGATAAAATGCTTGTGTTATCAGCAGAAAGCCAGG
CCAGTCTCCCTGACTGCTCATCTACAAAGATAACAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCG
ATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGAAACACGCCACTTGGACCATCAGGGGACCCAGGCTAT
GGATGAGGCTGACTTAACTGTCAGGCTGGGACACGCCACTGCGATATTGGCGGA
GGGACCAAGCTGACCCCTCA (SEQ ID NO: 286)

Л8 Белок
SYELTOPPSVSVPQGOTASITCSGDKLGDKYACWYQOKPGQSPVLYIYQDNKRPSGIPERFSG
SNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTWFGGTQLTVL (SEQ ID NO: 287)

Н9 ДНК
CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGGCTGGGAGGTCCCTGAGACT
CTCTGTGAGCCCTCTGGATATACCTCAAGCTATGGCAACTGGTACCCAGCAGAAAGCCAGG
TCCAGGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATGTTATGATGGAAGTAACACATAC
ATGCAGACTCCGTGAAGGGCATTACCATCTCCAGAGACATTCAGAACACTCTGT
ATCTGCAATGAACAGCTGAGAGCCAGGACACGCCCTGTTATTACTGTGGAGAGG
GTCGGCGGTATAGCAGTGGCTGTACGGCTTGTACTACTGGGCCAGGGAAACCT
GGTCACCGCTCTCTCA (SEQ ID NO: 288)

Н9 Белок
QVOLVESGGWOPGRSLRLSCAASGYTFNSYGMHWVRQAPKGLEWVAIVYDGSNTY
ADSVVKRGFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCAREVRAYSGWYAAFYWGQGT
TVSS (SEQ ID NO: 289)

Л9 ДНК
TCTCTGAGCTGACTCAGGCCACCCCTGCTGTCTGIGGCCCTGGGACAGACAGTCAGGATC
ACATGCCAAGGGAGACGCCCTCAGAATCTTTTATGCAACTGGTACCCAGCAGAAAGCCAGG
ACAGGCCCTGTTAGITCTCTATGGTAAAACACGCCCTCAGGGATCCAGACCG
ATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAAACACAGCTCTCTGACCATCACTGCCGTCAGGGCGA
AGATGAGGCTGACTTATGTAACCTCCGGGACACGCCAGTGGTAAACCATGTGGTATTTCG
GCGGAGGGACACGCTGACCCCTCA (SEQ ID NO: 290)

Л9 Белок
SSELDODPAVSVALGOTVRTCQGDSLRYFANWYQOKPGQAPVVVFYKGNNRPSGIPDRFS
GSSSGNTASLTITAAQAEDADYYCNSRDSGNHVFFGGTTLTVL (SEQ ID NO: 291)

Н10 ДНК
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGGCTGGGAGGTCCCTGAGACT
CTCTGTGAGCCCTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATGCACTGGTACCCAGCAGAAAGCCAGG
TCCAGGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATGTTATGATGGAAGTGTAAATACT
ATGCAGACTCCGTGAAGGGCATTACCATCTCCAGAGACATTCAGAACACGCCCTG
TATCTGCAATGAACAGCTGAGAGCCAGGACACGCCCTGTTATTACTGTGGAGAGG
AAGAAGTGGAGCTACTACGAACTGTTACGGTATGGACGTCCTGGGCCAGGGAAACCT
CCACGGCTCGCGCTCTCTCA (SEQ ID NO: 292)

Н10 Белок
QVOLVESGGVVOPGRSLRLSCATSGFTFSSYGMHWVRQAPKGLEWVAIVYDGSKYY
ADSVVKRGFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCARVRSGSYE0YYGMDVWGQGT
VAVSS (SEQ ID NO: 293)

Л10 ДНК
GACATCCAGATGCCAGCTCTCCATCCTCTCTGCTGCACTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTGGCCGGCAAATCAGTACCTACAGCAGCTTAAATGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCTAAGGGCTGATTGCTGATTTATGCTGCACTGGCAGTTGCAAAGTGGGCCCACCA
AGGGTCAAGTGGCAGTGGATTGAGACAGATTCACTTCACCATCAGCAGTCAGCAACCT
GAAGGATTTGCAACTTACTACTGTCACTGGAGCTACACTACCCCGATCACCTTCGGCCA
AGGGACACGACTGGAGATTA (SEQ ID NO: 294)

L10 Белок
DIOMTOSPSSLSASVGDRVTTICRANQYISTYLNWYQOKPGKAPKVL,YAASSLQSGVPSRFS
GSGFETDFTLTISLQPEDFATYCYCQSYTTPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 295)

H11 ДНК
GAGGTGCAGCTGGTGGAGCTGGGGAGGGCTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGAGACT
CTCCGTGCAAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATGACATGAACTGGTCCGCCAGGC
TCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTGGCTACTAGTAGCGTATACTA
CCGAGACTCTCTGAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACTACTG
ATCTGCACATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACCGCTGTATTACTGTGCGAGAAGT
GGGATCTACTACGACTACTACGGTATGGACGTTGGGCCAAGGGACCACCGTACCCG
CTCCCTCA (SEQ ID NO: 296)

H11 Белок
EVOLVESGGGLVOPGSSLRLSCAASGTFSSYSMNWVROAPGKGLEWVSYISRTSSVYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRDEDAVYYCARSGIYDYYGMDVWGQGTVTVSS
(SEQ ID NO: 297)

L11 ДНК
GACATCGTGTGATGACCCAGCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTGGGGAGAGGGCCCC
ATCAACTGCAAGTCAGCAGAGTGTTAAACAGCTCAAACAATAAGAAACTACTAGCT
TGGTACAGCAGAGGCTGGGATTCAGTGGCAGGGCTGGGACAGATTCTACTCTCAC
CATCAGCAGCCTGAGGCTGAAGATGTGGCAGTTATTACTGTGAGCAGTATTACTAC
TCCGGGAGCTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAGATCAA (SEQ ID NO: 298)

L11 Белок
DIVMTOSPDSLAVSLGERAPINCKSSOSVLNSSNNKLYAWYQOKPGOPPKLIYWTSTREG
GVPDFRSGSQGTDFTLTISSLOAEDVAVYYCQQYFTTPWTFQGQTKVEIK (SEQ ID NO: 299)

H12 ДНК
CAGGTGCAGCTGGTGGAGCTGGGGAGGGCTGGTCCAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT
CTCCGTGCAAGCTGGGCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGTCCGCCAGGC
TCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGCTGGCAGTTATGGTATGTTGAAAGTAATAAATACT
ATGCAGACTCTGTGAAGGGCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
TATCTGCAATGAACAGCTGAGGCCAGGACACGGCTGTATTACTGTGCGAGAGGG
GGCAGCCACTGCTATAGATTACTACTCTACGGTATGGACGTTGGGCCCTAGGGAC
CACGGTCAACCGTCTCCCTCA (SEQ ID NO: 300)

H12 Белок
QVQLVESGGGVVOPGRSLRLSCAASGTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAIWYDGSNKYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRDEDAVYYCARSGIYDYYGMDVWGQGTVTVSS
(SEQ ID NO: 301)

L12 ДНК
GACATCCAGATGACCCAGCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGGTATTAGTAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGGGAAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGTCTCTGATCTACTGCATCTCCAGTGTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGGTTCAAGGGCACTGGGATCTGGGAGAGCTTCACTCTCACATCAGCAGCTGAGCCT
GAAGAGTCTGCAACTTACTATTGTICAACAGGCTGAGCAGTTCCCGTCACTTCCGGGG
AGGGACCAAGGTGGAGATCAA (SEQ ID NO: 302)

L12 Белок
DIOMTOSPSSVSASVGDRVTTCRASQGISSWLAWYORKPGKAPKFLIYTASSLQSGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDSATYYCQQQADSPFTGGGTVKEIK (SEQ ID NO: 303)

H13 ДНК
CAGGTGCAGCTGGTGGAGCTGGGGAGGGCTGGTCCAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT
CTCCGTGCAAGCTGGGCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGTATGTTGAAAGTAATAAATACT
ATGCAGACTCTGTGAAGGGCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
TATCTGCAATGAACAGCTGAGGCCAGGACACGGCTGTATTACTGTGCGAGAGGG
GGGGGGTATACAGTAGCTGACTACTACTACGGTATGGACGTTGGGCCAAGGGAC
CCACGGTCAACCGTCTCTCA (SEQ ID NO: 304)

H13 Белок
QVQLVESGGGVVOPGRSLRLSCAASGTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAIWYDGSNKYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRDEDAVYYCARSGIYDYYGMDVWGQGTT
TVSS (SEQ ID NO: 305)

L13.1 ДНК
GATGTTGTGATGACTCAGCTCCACTCTCCCTGCCGTACCCCTGGACAGCCGGCTCC
ATCTCTGTGCAAGCTCTAGTCAGGCTCAAGCTCTGCTACAGTGATGGAGACACCTACTTGAAATTGG
TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAACTCTCAAGGCCCTAAATTATAAGGTTCTAAGTGGGAC
TCTGGGTCTCCATACAGATTCAAGGGCAGTGGGTCAAGGACTGATTTCAACTGCAAAATC
AGCAGGGTGGAGGTGAGGGATGTGGGATTACTACTGCAAGGTAACACACTGGCC
TCCGGCTTCGGCCAACGGCACAGCACTGGAGATAAA (SEQ ID NO: 306)

L13.1 Белок
DVVMTOPLSPSLPVTLGOPAJSICRSSSQLVYSDGDTYLNWFOORPGOSPRRLYKVSNDSG
VPYRFSGSGSGTDFTLQISRVEAEDVGIYCMQGTHWPPAFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 307)

L13.2 ДНК
GACATCCAGATGACCCAGCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGGCTTAAAGCTCTGCTACAGTGATGGAGACACCTACTTGAAATTGG
GGGAAAGCCCCAAAGCTCTGATGATAACACATCCAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATC
AAGGTTCAAGGGCAGGATCTGGGACAGATTCTCAGTCACTCACATCAGCAGCTGAGC
CTGAAGATTCTGCAAGTTACTATGTCACAGCTAACAGCTTCCCTCTCACTTCCGGC
GAGGGACCAAGGTGGAGATCAA (SEQ ID NO: 308)

L13.2 Белок
DIOMTOSPSSVSASVGDRVTTCRASQGLSSWLAWYQOKPGKAPKLLMYNTSSLQSGVPSRF
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYYCQQQANSPLFTGGGTVKEIK (SEQ ID NO: 309)

H14 ДНК
CAGGTGCAGCTGGTGGAGCTGGGGAGGGCTGGTCCAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT
CTCCGTGCAAGCTGGGCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGTCCGCCAGGC
TCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATGGTATGTTGAAAGTAATAAATACT
ATGCAGACTCTGTGAAGGGCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTG
TATCTGCAATGAACAGCTGAGGCCAGGACACGGCTGTATTACTGTGCGAGAGGG
GGGGGGTATACAGTAGCTGACTACTACTACGGTATGGACGTTGGGCCAAGGGAC
CCACGGTCAACCGTCTCTCA (SEQ ID NO: 304)

Н14 Белок
QVOLVESGGGVVOPGRSLRLSCAASGFTSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVIWYDGSNKYY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGGIPVADYYYYGMDVWGQGTT
 VT_{VSS (SEQ ID NO: 305)}

L14.1 ДНК
GATGTTGTGACTCAGTCTCACTCTCCGTGCCGTACCCCTGGACAGCCGGCCTCC
 ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAGTGATGAAAACACCTACTTGAATTGG
 TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGGCCTAATTATAAGGTTCTAACTGGGAC
 TCTGGGTCTCACAGCAGTCAAGGGCAGTGGGTCAAGCAGTCACTGCAAAGGTACACACTGGC
 AAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGTTTACTACTGCATGCAAAGGTACACACTGGC
 TCCGGCCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATAAA (SEQ ID NO: 310)

L14.1 Белок
DVVMTOSPSPLSPVTLGOPASICRSSQLVYSDGNTYLNWFOORPGOSPRRIYKVSNWDSG
 VPDRFSGIGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQGTHWPPAFQGTRLEIK (SEQ ID NP: 311)

L14.2 ДНК
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCGTGCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
 ATCACTTGTGGGGAGTCAGGTCTTACAGCAGCTGGTAGCCTGTTACGGAGAAAACCA
 GGGAAAGCCCCAAGCTCTGATGTTAAACATCAGTTCACCTGAAAGTGGGTCTCCATC
 AAGGTTCAAGGGCAGGCTGAGGATCTGGGACAGATTCTAGCTCAACCATCAGCAGCCGAGC
 CTGAGAATTTGCAAGGTTACTATGTCACAGGCTAACAGTTCCCTCTCACTTTCGGCG
 GAGGGACCAAGGTGGAGATCAA (SEQ ID NO: 312)

L14.2 Белок
DIOMTOSPSSVSASVGDRVTITCRASQGLSSWLAWYQQKPGKAPKLLMYNTSSLQSGVPSRF
 SGSGSGTDFTLTISLOPEDFASYCQQANSPLTFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 309)

H15 ДНК
CAGGTGCAGCTGGGGAGTCTGGGGAGGGTGGTCCAGCCCTGGAAAGTCCCTGAGACT
 CTCCCTGTCAGGCTAGTCAAAGCCTCATATACAGTGATGAAAACACCTACTTGAATTGG
 TCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCAGTTATGTTGATGAAAGTAATAAATACT
 ATGCGGACTCTGGTGAAGGGCCATTCCAGCATCTCCAGAGACAATCCAAAGAACACGCTG
 TATCTGCAATGAAACAGCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTTACTGTGCGAGAGG
 GGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTCTACGGTATGGACGTCAGGGCAGGAAAGGA
 CACCGTCACCGTCTCTCA (SEQ ID NO: 313)

Н15 Белок
QVOLVESGGGVVOPGRSLRLSCAASGFTSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVIWYDGSNKYY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGGIAVADYYYGMDVWGQGTT
 VT_{VSS (SEQ ID NO: 314)}

L15.1 ДНК
GATGTTGTGACTCAGTCTCACTCTCCGTGCCGTACCCCTGGACAGCCGGCCTCC
 ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCATATACAGTGATGAAAACACCTACTTGAATTGG
 TTTCAGAAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGGCCTAATTATAAGGTTCTAACTGGGAC
 TCTGGGTCTCACAGCAGTCAAGGGCAGTGGGTCAAGCAGTCACTGAAAGTACACACTGAA
 CAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGTTTACTACTGCATGCAAAGGTACACACTGGC
 CTCCGGCCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATAAA (SEQ ID NO: 315)

L15.1 Белок
DVVMTOSPSPLSPVTLGOPASICRSSQLVYSDGNTYLNWFOORPGOSPRRIYKVSNWDSG
 VPDRFSGIGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQGTHWPPAFQGTRLEIK (SEQ ID NO: 316)

L15.2 ДНК
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCGTGCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
 ATTACTTGTGGGGAGTCAGGTATTACGAGCTGGTAGCCTGTTACGGAGAAAACCA
 GGGAAAGCCCCAAGCTCTGACCTATACTACATCAGTTGCAAAAGTGGGTCTCCATC
 AGGTTCAAGGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCTACCTCACCATCAGCAGCCGAGCCT
 GAAGATTGACTACTTTGTCACAGGCTGACAGTTCCCTCTCACTTTCGGCGGG
 GGGACCAAGGTGGAGATCAA (SEQ ID NO: 317)

L15.2 Белок
DIOMTOSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKVLTYTSSLQSGVPSRF
 GSNSGTDFTLTISLOPEDFATYFCQQQADSPLTFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 318)

H16 ДНК
CAGGTGCAACTGGGGAGTCTGGGGAGGGTGGTCCAGCCCTGGAGGGTCCCTGAGACT
 CTCCCTGTCAGCGCTCTGGATTACCTTCAGTAACATGCACTGGGTCTGCCAGGC
 TCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATGTTGATGAAAGTAATAAATACT
 ATGCGAGACTCTGGTGAAGGGCCATTCCAGACAGGAAATTCCAAGAACACGCTG
 TATCTGCAATGAAACAGCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTTACTGTGCGAGAGG
 GGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTACGGTATGGACGTCAGGGCAGGAAAGGA
 CACCGTCACCGTCTCTCA (SEQ ID NO: 319)

Н16 Белок
QVOLVESGGGVVOPGRSLRLSCAASGFTSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVIWYDGSNKYY
 YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGGIAVADYYYGMDVWGQG
 TT_{VSS (SEQ ID NO: 320)}

L16.1 ДНК
GATGTTGTGACTCAGTCTCACTCTCCGTGCCGTACCCCTGGACAGCCGGCCTCC
 ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCTGATACAGTGATGAAAACACCTACTTGAATTGG
 TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGGCCTAATTATAAGGTTCTAACTGGGAC
 TCTGGGTCTCACAGCAGTCAAGGGTGGGTCAAGCAGTCACTGAAAGTACACACTGAA
 CAGTAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGTTTACTACTGCATGCAAAGGTACACACTGGC
 CTCCGGCCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATAAA (SEQ ID NO: 321)

L16.1 Белок
DVVMTOSPSPLSPVTLGOPASICRSSQLVYSDGNTYLNWFOORPGOSPRRIYKVSYWDG
 VPDRFSGIGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQGTHWPPAFGGGTRLEIK (SEQ ID NO: 322)

L16.2 ДНК
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCGTGCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
 ATCACTTGTGGGGAGTCAGGTCTTACGAGCTTACGAGCTGGTAGCCTGTTACGGAGAAAACCA
 GGGAAAGCCCCAAGACTCTGCTCCATAATGCACTGGTAGCTGGTAAAGGTTCTAACTGGGAC
 AGGTTCAAGGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCTACCTCACCATCAGCAGCCGAGCCT
 GAAGATTGTAATGACTACTGTCACAGGCTAACAGTTCCCTCTCACTTTCGGCGGA
 GGGACCAAGGGTGGAGATCAA (SEQ ID NO: 323)

L16.2 Белок
DIOMTOSPSSVSASVGDRVTITCRASQSLSSWLAWYQQKPGKAPKLLHNASSLGSQVPSRF
 GSNSGTDFTLTISLOPEDFVNYYCQQANSPLTFGGGTRVEIK (SEQ ID NO: 324)

H17 ДНК
CAGGTGCACTGGTGGAGCTGGGGAGGCCTGGCCAGCCTGGGAGGTCCAAAGACT
CTCCGTGCAAGCGCTCTGGATTCACCTTAAGTAGTATGGCATGCTCTGGGTCGGCCAGGC
TCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGCTGGAGTTATGGTTATGGAAAGTATAAAACT
ATGCAGACTCGTGAAGGGCCATTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTG
TATCTGCAAATGAAACAGCTGGAGCCGAGGACACGGCTGTGTTACTGTGCGAGAGA
TAGTACAACATGGCCACTTGAACACTGGGCCAGGGAAACCTGGTCACCGTCTCC
A (SEQ ID NO: 325)

H17 Белок
QVOLVESGGVVOPGRSLRLSCAASGFTLSSYGMWVROAPGKGLEWVAVLWFDSYK
NADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSTTMADFWDYWGQTLVT
VSS (SEQ ID NO: 326)

L17 ДНК
CAGACTGTGGTACCCAGGGACATCGTCTCAGTGTCCTGGAGGGACAGTCACACT
ACTTGTGGCTTGAACCTGGCTCAGTCTACTAGTTACTTCCCAGCTGGTACACAG
ACCCAGGCCAGGCTCACGCGCTCATCTACAGCACAAACAGTCGCTCTCTGGGT
CCCTGATCGCTCTGGCTCCATCTGGCAACAGCTGGCCCTACCCATCACGGGGCC
CAGCGAGATGATGAATCTGATTACTGTGTGCTGATATGGTAGAGGCAATTGGGT
TTTCGGGGAGGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO: 327)

L17 Белок
QTVVTOFSVSPGGTVLTCGLNSGSVTSYFPswYQTPGQAPRTLIYSTNSRSSGV
PDRFSGSILGNAKALTITGAQADDESDYYCVLYMGRIWVFFGGTKLTVL (SEQ ID NO: 328)

H18 ДНК
CAGGTGCAACTGGTGGAGCTGGGGAGGCCTGGCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
CTCCGTGCAAGCGCTCTGGATTCACCTTCAGTATGGCATGCACTGGGTCGGCCAGGC
TCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGCTGGAGTTATGGTATGAAAGTATAAAACT
ATGCAGACTCCGTGAAGGGCAGATTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTG
TATCTGCAAATGAAACAGCTGGAGACGGGAGGACACGGCTGTGTTACTGTGCGAGAGG
GGGGGTATAGCATGGCTGACTACTACTACAGCTGGATGGCATGGCTCTGGGCAAGGGA
CCACGGTCACCGTCTCC (SEQ ID NO: 319)

H18 Белок
QVOLVESGGVVOPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVROAPGKGLEWVAVIWYDGSNK
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGIAVADYYYYGMDVWQ
QGQTTVTVSS (SEQ ID NO: 320)

L18.1 ДНК
GATGTGTGATGACTCAGTCCACTCTCCCTGCCGTACCCCTGGACAGCCGCCCTCC
ATCTCGTGCAGGCTCTGATTCACAGCTTACAGTGTGAAACACCTACTTGAATIGG
TTTCAGCAGAGGCCAGGGCAATCTCAAGGGCCTAATTATAAGGTTCTACTGGGAC
TCTGGGCTCCAGACAGATTACGGCGCAGTGGGTCAAGGACTGATTACAGTCAAAGGTA
CAGTAGGGTGGAGGCTGGAGATGTGGGTTTAACTGCAAGGTAACACTGGC
CTCCGGCTTCCGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAA (SEQ ID NO: 329)

L18.1 Белок
DVVMTOPLSLPVTLGOPASICRSSLVSYSDGNTYLNWFOORPGOSPRRIYKVSYWD
SQGDRFSGSGSDFTLQISRVEAEDEVGVYYCMQGTHWPWPAFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 330)

L18.2 ДНК
GACATCCAGATGACCCAGCTCCATCTCCGTGCTGCCATCTGTAGGAGACAGACTACC
ATCACTTGTGGGGAGTCAGAGCTTACAGCTGGTCTGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCAAACTCTCAAGGGCCTAATTATAAGGTTCTACTGGGAC
AGTTTCAGGGCAGTGGATCTGGGAGATTCACTTACCATCAGCAGCTGAGCCT
GAAGATTGTAACTTACTATTGTCACAGGCTAACAGTTCCCTCTACTTTGGCGGA
GGGACCCAGGGTGGAGATCAA (SEQ ID NO: 331)

L18.2 Белок
DIOMTOSPSSVSASVGDRVITCRASQSLSSWLAWYQOKPGKAPKL
LYNASSLQSGAPSREFSGSGTDFTLTISILOPEDFTVYCYQQANSFLTFGGGTRVEIK (SEQ ID NO: 332)

H19 ДНК
CAGGTGCACTGGTGGAGCTGGGGAGGCCTGGCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
CTCCGTGCAAGCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCTACTGGGTCGGCCAGGC
TCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAAGTATGGTATGAAAGTATAAAACT
ATGCAGACTCCGTGAAGGGCAGTTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTG
TATCTGCAAATGAAACAGCTGGAGACGGGAGGACACGGCTGTGTTACTGTGCGAGAGG
GGGGGTATACCAAGTGTGACTACTACTACAGCTGGACGTCAGGGCAAGGGA
CCACGGTCACCGTCTCTCA (SEQ ID NO: 304)

H19 Белок
QVOLVESGGVVOPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVROAPGKGLEWVAVIWYDGSNK
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGIPVADYYYYGMDVWGO
QTTVTVSS (SEQ ID NO: 305)

L19.1 ДНК
GATGTGTGATGACTCAGTCCACTCTCCCTGCCGTACCCCTGGACAGCCGCCCTCC
ATCTCCGTGAGGCTCTGATTCACAGCTTACAGTGTGAGACACCTACTTGAATIGG
TTTCAGCAGAGGCCAGGGCAATCTCAAGGGCCTAATTATAAGGTTCTACTGGGAC
TCTGGGCTCCACAGATTACGGCGCAGTGGGTCAAGGACTGATTACAGTCAAAC
AGCAGGGTGGAGGCTGGAGATGTGGGTTTACTACTGCAATGCAAGGTAACACTGGC
TCCGGCTTCCGCCAAGGGACACGACTGGAGATAAA (SEQ ID NO: 306)

L19.1 Белок
DVVMTOPLSLPVTLGOPASICRSSLVSYSDGDTYLNWFOORPGOSPRRIYKVSNWD
SQGDRFSGSGSDFTLQISRVEAEDEVGVYYCMQGTHWPWPAFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 307)

L19.2 ДНК
GACATCCAGATGACCCAGCTCCATCTCCGTGCTGCCATCTGTAGGAGACAGACTACC
ATCACTTGTGGGGAGTCAGGCTTACAGCTGGTCTGGCATGCTACTGGGTCGGCCAGGC
GGGAAAGCCCCAAAGCTCTGATGATAACACATCCAGTTGCAAGTGGGTCCCATC
AAGGTTACGGCGCAGTGGATCTGGGAGCAGATTCACTCACCACAGCAGCTGAGC
CTGAAGATTGCAAGTTACTATGTCACAGGCTAACAGTTCCCTCTACTTTGGCG
GAGGGACCAAGGGTGGAGATCAA (SEQ ID NO: 308)

L19.2 Белок
DIOMTOSPSSVSASVGDRVITCRASQGLSSWLAWYQOKPGKAPKL
MYNTSSLGSGVPSREFSGSGTDFTLTISILOPEDFASYYCQQANSFLTFGGGTRVEIK (SEQ ID NO: 309)

H20 ДНК
CAGGTGCACTGGTGGAGCTGGGGAGGCCTGGCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
CTCCGTGCAAGCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCGGCCAGGC
TCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAAGTATGGTATGAAAGTATAAAACT

ATGCAGACTCCGTGAAGGGCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCAAGAACACCGTG
TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCGAGGACACGGCTGTATTACTGTGCGAGAGG
GGGGGTATACCACTAGCTGACTACTACTACGGTATGGACGTCGGGCCAAGGGA
CCACGGTCAACCGTCTCCCA
(SEQ ID NO: 304)

H20 Белок
OVLVSEGGGWOPGRSLRLSCAASGFTESSYGMHWVROAPGKGLEWVAIWYDGSNKKY
ADSVKGRTISRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCARGGIPVADYYYYGMDVWGOGTT
VTSS (SEQ ID NO: 305)

L20.1 ДНК
GATGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCGTACCCCTGGACAGCGGCCCTC
ATCTCTGCAAGGCTAGTCAGAAAGCTCTGCTACAGTGTAGGAGACACCTACTGAAATGG
TTTCAGAGAGGCCAGGGCAATCTCCAAGGGCCTAATTATAAGGTTCTAACTGGAC
TCTGGGATACAGATTAGCTGGGACTGGGACTGGGACTGGGACTGGGACTGGGACTGGG
AGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTGGGATTACTCTGCATGCAGGACACACTGGCC
TCCGGCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGGAGATAAA (SEQ ID NO: 306)

L20.1 Белок
DVVMTOSPLSLPVTLGOPASCRSSQLVYSDGDTYLNWFOORPGOSPRRIYKVSNWDSG
VPYRFSGSGSGTDFLQISRVEAEDVGIYCMQGTHWPFAFGOTRLEIK (SEQ ID NO: 307)

L20.2 ДНК
GACATCCAGATGACCCAGCTCCCCATCTCCGTCTGCATCTGAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTGTCAGGCTAGTCAGGGCTTAACGAGCTGGTTACGGCAGTGGTACAGCAGAAACCA
GGGAAAGGCCCAAGCTCTCTGATGATAACACATCCAGTTGCAAAGTGGGCCCCATC
AAGGGTACGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAGTCTCACCACAGCACGCCCTGCAGC
CTGAAGATTTCGAAGCTACTATTGCAACAGGCTAACAGTTCCCTCACTTTGGCG
GAGGGACCAAGGGAGATCAA
(SEQ ID NO: 333)

L20.2 Белок
DIQMTOSSVSASVGDRVTITCRASQGLSSWLAWYQOKPGKAPKLLMYNTSSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFSLTISSLOPEDFASYYCQANSPFLTEGGGTKEIK (SEQ ID NO: 309)

H21 ДНК
GAGGTGAGCTGTTGGAGTCGGGGAGGCTTGTACAGCCTGGGGGTCCTGAGACT
CTCCTGCACTGGAGCAGCTCAACATGGGGGGGTATGGTACATGGTACAGCAGGAGC
CTCAGGAGAGGGGCTGGAGTGGGCTCAGCAAACTCTCATCTATGGTAACAGCAATGGGCTCAGGGGT
ACCGAGACTCGGTAGGGCGGTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAACACGCTG
TATCTGCAAATGAACAGCTGAGAGGGAGGACACGGCGTATATTACTGCGAAAGA
TCTCAACTGGGAGCTTGTATCTGGGCAAGGGACAATGGTACCGTCTTC
(SEQ ID NO: 334)

H21 Белок
EVOLLESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTESSYAMSWVRQAPGKGLEWVAISGSGGSTHYA
DSVKGRTISRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCARAKDLNWGAFDIWGOGTMVTVSS (SEQ
ID NO: 335)

L21 ДНК
CAGTCTGCTGACGCCAGCTCCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTACCAT
CTCCTGCACTGGAGCAGCTCAACATGGGGGGGTATGGTACATGGTACAGCAGGAGC
GCTCAGGAGAGGGGCTGGAGTGGGCTCAGGAATTAGTGGTAGTGGGGACACATA
CCCTGACCAATTCTCTGGCTCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCGGCATACTGGACT
CCAGTCTGAGGATGGGCTGATTACTGCAAGGATGGGATAACAGCCTGAATGCTC
AAGGGTATTCTGGGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTCTCA
(SEQ ID NO: 336)

L21 Белок
QSVLTOPPSVSGAPGQRTISCTGSSNIGAGYVYVHWYQQLPGTAPKLIIYGNNSRPGVPDQ
FSGSKSGTSASLAITGLOSEDEADYYCQKAWDNSLNAQGVTFGGTKLTVL (SEQ ID NO: 337)

H22 ДНК
GAGGTGAGCTGTTGGAGTCGGGGAGGCTTGTACAGCCTGGGGGTCCTGAGACT
CTCCTGCACTGGAGCAGCTCAACATGGGGGGGTATGGTACATGGTACAGCAGGAGC
CCAGGAGAGGGGCTGGAGTGGGCTCAGGAATTAGTGGTAGTGGGGACACATA
CCAGACTCGTGAAGGGGGGTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAACACGCTG
GTCTGCAAATGAACAGCTGAGAGGGAGGACACGGCGTATATTACTGCGAAAGGA
GACAGCTGAACACTACTCCGGTATGGACGTCGGGGCAAGGGACACGGTACATCGT
CTCTCA (SEQ ID NO: 338)

H22 Белок
EVOLLESGGGLAOPGGSLRLSCAGSGFSFRGYVMTWVROAPGKGLEWVSGISGSGGSTHYA
DSVKGRTISRDNSKNTLCLOMNSLRAEDTAVYYCARAKDSSNYSGMDVWGOGTTIVS (SEQ
ID NO: 339)

L22 ДНК
GACATCGTGAACCCAGCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTCTGGCGAGAGGGCACC
ATCACTGTCAGGCTCACTCCAGGAGACTCCAAACTCCAAACATAAGGACTACTGCT
TGGTACAGCAGAAACAGCAGCTCCAGCTCAACTGCTCATTTACTGGCTTCTACCCGG
GAATCCGGGCTCTGGCTGGAGTGGGCTCAGGAGACTGGGACAGATTCTACTCTCACC
ATCAGCAGCTGACGGCTGAGGATGTGCAATTATTACTGTCAGCAATTATTACTGGCTCT
CTCTCACTTTGGGGAGGGACCAAGGTGAAATCAA (SEQ ID NO: 340)

L22 Белок
DVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSOSVLYNSNNKLYAWYQOKPGOPPKLIIWASTRES
GPVDPFSGSGSGTDFLTISSLOAEDVAIYCCQFYGPPLTEGGGTKEIK (SEQ ID NO: 341)

H23 ДНК
CAGGTGAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCTGGGGCTACAGTGAAGGT
CTCCTGCAAGGCTCTGGATACACCTTACCCGCTACTATGGCACTGGGTGGCAGAGG
CCCTGGACAAGGGCTGGAGTGGATGGGATGGTACACCTTAACCAATGGGGCAGAACACT
ATGGACAGAAGTTTCAAGGGCAGGGTACCATGACAGGGACACGTCCATCACAGGCC
TACGGAGGCTGACGGCTGAGGATGTGCAATTATTACTGTCAGCAATTATTACTGGCTCT
GAACGTGGAGGACACGATGCTTTGATATCTGGGGCAAGGGACAAATGGTACCGTCTTC
A (SEQ ID NO: 342)

H23 Белок
OVLVSGADEVKKPGASVKVSCKASGYTFITGYYMHWVROAPGQGLEWMGINPNNGGT
YQQKFPGRTMTRDTSIATAYMELSLRSDDTAVYYCARGNWNDAFDIWGOGTMVTVSS
(SEQ ID NO: 343)

L23 ДНК
TCCTATGAGCTGACTCAGTCACCCCTAGTGTCCGTGCCCCAGGACAGACGCCAGCATC
ACCTGTCCTGCTGATATAATTGGGGATAATTGGTTCTGGTATCAGCAGAAAGCCAGGC
CAGTCCCTGCTGGCTCATCTACAGATAGCAAGCGCCCTCAGGGATCCTGAGCGA
TCTGCTGCTCAACTGGGAACACAGCCTGACGACAGCGGGACCCAGGCTATG
GATGAGGGCTGACTATTACTGTCAGGGCTGGGACAGCAGGCCGGGGGGTATTCGGG
GAGGGACCAAGGTGACCGTCTCA
(SEQ ID NO: 344)

L23 Белок
SYELTOPSVSVPGOIASITCSGDKLGDKFAYWYQOKPGQSPVLYIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTOAMDEADYYCQAWDSSAGGVFGGGTKLTVL
 (SEQ ID NO: 345)

H24 ДНК
CAGGTGCAACTGGAGGAAGCTGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGACGGCTCGATTACCTTCAGTGGCATGCACTGGGTCGCCAGGCCAGGCTCAGGGCAAGGGGCTGAGTGGGAGCTGATTATGGTATGAAAGTAATAACTATGTAAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGATCTGCAAATGAACACGCCAGAGGCCGAGACCGCTGTGTTACTCTGGTACGGTATGGACGTCGGGCAAGGGACACCGTACCCCTCA
 (SEQ ID NO: 346)

H24 Белок
QVOLLESGGGVVOPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPKGLEWVAIWYDGSNKKYVDVSVKGRFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCARMGFTMVRGALYGGMDVWGOGTTVTVSS (SEQ ID NO: 347)

L24 ДНК
TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCCTGCTGTGTCGTGCCCCGGACAGACAGTCAGGATCACATGCCAAGCTGGTACCCAGCAGAACGCCAGGACAGGCCCTGACTCTGATCTGTCATCATGGTAAAACACCGCCCTCAGGGATCCCAGACCGGATTCTCTGACTCCAGTCAAGGAAACACAGCTTCTGACCATCAGTGGGCTCAGGGGAAGATGAGGCTGACTTATTGTAATTATCGGACACAGTGGTAACCATCTGGTGTTCGCGCAGGAGGACCAAGCTGACCGTCCTA
 (SEQ ID NO: 348)

L24 Белок
SSELTOAPSVALQGTVRITCGQDSLRSYHASWYQOKPGOAPVLVIYGENNRPSGIPDRFSDSSSGNTASLTITGAAQAEDEADYYCNCYRDNSGNLVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 349)

H25 ДНК
GAGGTGCACTGTTGGAATCTGGGGGAGGCTGGTACAGCCTGGGGGCTCCCTGAGACTCTCTGTGACGGCTCTGGATTACCTTCAGTGGCATGCACTGGGTCGCCAGGCCAGGCTCAGGGAGGGGCTGAGTGGGCTCAGCTATTAGTCGTAGTGGTAGTACCCACATACCTCCAGGACACTTCAAGGACAACTTCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCTGAGAGGCCAGGACACGCCGCTATATTACTGTTGTGAACCAGTGGTACCCCTGGTACCCCTC
 (SEQ ID NO: 350)

H25 Белок
EVOLLESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPKGLEWVAISRGSTTYADSVVKGRFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCVERPRYFDWLGDWQGTLTVSS (SEQ ID NO: 351)

L25 ДНК
GACATCGTGTGACCCAGCTCCAGACTCCCTGGTGTGTCCTGGCGAGAGGGCCACCAATCAACTGCAAGTCCAGGAGACTGTTTATACAAACTCCAAATAAGAACACTTAACTGCTGGTACCCCTGGCTTACCCGGGAATCAGGGGTCTGGCAGGGGCTGGGACAGATTCACTCTACCACTACAGCAGGGTCTGAGGCTGAGGATGTGGCAATTAACTACTGTCAGCAATTATGTCCTCCTCTACTTTTCCGGCGAGGGACCAAGGTGAAATCAA (SEQ ID NO: 340)

L25 Белок
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYNSNNKNYLAWYQOKPGOPPKLLIYWASTRESQVPDRSGSGSGTDFLTISLQaedaIVYCCQFYGPPLTEGGGTVKEIK (SEQ ID NO: 341)

H26 ДНК
CAGGTGCACTGGGGAGTCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGACGGCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCAGTCAGTGGGTCGCCAGGCCAGGCTCAGGGAGGGGCTGAGTGGGCTCAGCTATTAGTCGTCAATTACTGGGCTTCTACCCGGATGGAGACTCCAGGCTGACCCATCTCCAGGAGACAGGCTATCTGGGAGGAGGCTTCTGAGGGCTGAGGATGTGGCAATTAACTACTGTCAGGCTGAGGAGGAGGCGCCACGACTACGGTACTCTACTACGGTATGGACGTCCTGGGCAAGGGACCACCGTICACCGCTCCTCA (SEQ ID NO: 352)

H26 Белок
EVOLLESGGGVVOPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPKGLEWVAWKWEGSNKYVGDSVKGRFTISRDNKNTLYLOMNSLRGEDTAVYYCARGAHDYGDFYYGMDVWGOGTTVTVSS (SEQ ID NO: 353)

L26 ДНК
TCCATATGAACTGACTCAGCCAGCCCTCAGTGTCCGTGCCCCCAGGACAGATAGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATAATTGGGGATAAATATATTGGTGTGATCAGCAGAACGCCAGGCCAGTCCCTGTCGGGCTCTATCAAGATAACAAGGGCCCTCAGGGATCTGGACGGTTCCTGCTGAGCTATGATGAGGCTGACTTACTGTCAGGGTGGGACAGCAGCAGTGTGGTATTCTGGGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTCA
 (SEQ ID NO: 354)

L26 Белок
SYELTOPSVSVPGOIASITCSGDNLGDKYICWYQOKPGOSPRVLYQDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTOAMDEADYYCQAWPSSTWFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 355)

H27 ДНК
GAGGTGCACTGTTGGAGCTGGGGGAGGCTGGTACAGCCTGGGGGCTCCCTGAGACTCTCTGTGACGGCTCTGGATTACCTTCAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCGCCAGGCCAGGCTCAGGGAGGGGCTGAGTGGGCTCAGCTATTAGTCGTAGTGGCTGAGACATACCTACGGCAGGCTCTGGGAGGAGGCTGAGGCTGAGGAGACAGCCCTGAGGCTATCTGCAAATGAACAGCTGAGGAGGAGACAGGCCGCTATGAGCTGAGGCTGACTTACTGTCAGGGTGGGACAGCAGCAGTGTGGTATTCTGGGGAGGGACCAAGCTGACCCCTCA
 (SEQ ID NO: 356)

H27 Белок
EVOLLESGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPKGLEWVAISYSGGSTYYASGVVKGRFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCAKERGATWYYGMDVWGOGTTTVSS (SEQ ID NO: 357)

L27 ДНК
TCCATATGAACTGACTCAGCCACCCCTCAGTGTCCGTGCCCCCAGGACAGACGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATAATTGGGGAAAGCTATGCTTGCTGCTGATCAGCAGAACGCCAGGCCAGTCCCTGTCAGCTCTGGGCTCTATCAAGATTACAAGGGCCCTCAGGGATCTGGACGGCTGAGCTCTCTGCTGAGGAGGCTGACTTACTGTCAGGGTGGGACAGAAGTACTGTACTTCTGGGGAGGGACCAAGCTGACCCCTCA
 (SEQ ID NO: 358)

L27 Белок
SYELTOPSVSVPGOIASITCSGDKLGEZYACWYQOKPGOSPVLYQDYKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTOAMDEADYYCQAWDRSTVLFGGGTKLTVL
 (SEQ ID NO: 359)

Конкретные варианты антигенсвязывающих белков по настоящему изобретению содержат одну или более аминокислотных последовательностей, идентичных аминокислотным последовательностям одной или более областей CDR, и, помимо этого, могут содержать одну или более областей FR, проиллюстрированных выше. В одном варианте изобретения антигенсвязывающий белок содержит последовательность CDR1 лёгкой цепи, проиллюстрированную выше. В другом варианте изобретения антигенсвязывающий белок содержит последовательность CDR2 лёгкой цепи, проиллюстрированную выше. В другом варианте изобретения антигенсвязывающий белок содержит последовательность CDR3 лёгкой цепи, проиллюстрированную выше. В другом варианте изобретения антигенсвязывающий белок содержит последовательность CDR1 тяжёлой цепи, проиллюстрированную выше. В другом варианте изобретения антигенсвязывающий белок содержит последовательность CDR2 тяжёлой цепи, проиллюстрированную выше. В другом варианте изобретения антигенсвязывающий белок содержит последовательность CDR3 тяжёлой цепи, проиллюстрированную выше. В другом варианте изобретения антигенсвязывающий белок содержит последовательность FR1 лёгкой цепи, проиллюстрированную выше. В другом варианте изобретения антигенсвязывающий белок дополнительно содержит последовательность FR2 лёгкой цепи, проиллюстрированную выше. В другом варианте изобретения антигенсвязывающий белок дополнительно содержит последовательность FR3 лёгкой цепи, проиллюстрированную выше. В другом варианте изобретения антигенсвязывающий белок дополнительно содержит последовательность FR4 лёгкой цепи, проиллюстрированную выше. В другом варианте изобретения антигенсвязывающий белок дополнительно содержит последовательность FR1 тяжёлой цепи, проиллюстрированную выше. В другом варианте изобретения антигенсвязывающий белок дополнительно содержит последовательность FR2 тяжёлой цепи, проиллюстрированную выше. В другом варианте изобретения антигенсвязывающий белок дополнительно содержит последовательность FR3 тяжёлой цепи, проиллюстрированную выше. В другом варианте изобретения антигенсвязывающий белок дополнительно содержит последовательность FR4 тяжёлой цепи, проиллюстрированную выше.

В одном варианте настоящее раскрытие включает антигенсвязывающий белок, содержащий вариабельный домен лёгкой цепи, содержащий последовательность аминокислот, отличающуюся от последовательности вариабельного домена лёгкой цепи, выбранной из группы, состоящей из последовательностей L1-L27, только в 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 остатках, причём каждое такое отличие последовательности, независимо, представляет собой либо делецию, инсерцию, либо добавление аминокислотного остатка. В другом варианте изобретения вариабельный домен лёгкой цепи содержит последовательность аминокислот, которая по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97 или 99% идентична последовательности вариабельного домена лёгкой цепи, выбранного из группы, состоящей из L1-L27. В другом варианте изобретения вариабельный домен лёгкой цепи содержит последовательность аминокислот, которая кодируется нуклеотидной последовательностью, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97 или 99% идентичной нуклеотидной последовательности, кодирующей вариабельный домен лёгкой цепи, выбранный из группы, состоящей из L1-L27. В другом варианте изобретения вариабельный домен лёгкой цепи содержит последовательность аминокислот, кодированную полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жёстких условиях с комплементом полинуклеотида, кодирующими вариабельный домен лёгкой цепи, выбранный из группы, состоящей из L1-L27. В другом варианте изобретения вариабельный домен лёгкой цепи содержит последовательность аминокислот, кодированную полинуклеотидом, который гибридизуется в очень жёстких условиях с комплементом полинуклеотида, кодирующими вариабельный домен тяжёлой цепи, выбранный из группы, состоящей из L1-L27.

В другом варианте настоящее раскрытие включает антигенсвязывающий белок, содержащий вариабельный домен тяжёлой цепи, содержащий последовательность аминокислот, отличающуюся от последовательности вариабельного домена тяжёлой цепи, выбранной из группы, состоящей из последовательностей H1-H27, только в 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 остатке (остатках), причём каждое такое отличие последовательности, независимо, представляет собой либо делецию, инсерцию, либо добавление аминокислотного остатка. В другом варианте изобретения вариабельный домен тяжёлой цепи содержит последовательность аминокислот, которая по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97 или 99% идентична последовательности вариабельного домена тяжёлой цепи, выбранного из группы, состоящей из H1-H27. В другом варианте изобретения вариабельный домен тяжёлой цепи содержит последовательность аминокислот, которая кодируется нуклеотидной последовательностью, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97 или 99% идентичной нуклеотидной последовательности, кодирующей вариабельный домен тяжёлой цепи, выбранный из группы, состоящей из H1-H27. В другом варианте изобретения вариабельный домен тяжёлой цепи содержит последовательность аминокислот, кодированную полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жёстких условиях с комплементом полинуклеотида, кодирующими вариабельный домен тяжёлой цепи, выбранный из группы, состоящей из H1-H27. В другом варианте изобретения вариабельный домен тяжёлой цепи содержит последовательность аминокислот, кодированную полинуклеотидом, который гибридизуется в очень жёстких условиях с комплементом полинуклеотида, кодирующими вариабельный домен тяжёлой цепи, выбранный из группы, состоящей из H1-H27.

В некоторых вариантах изобретения, приведённых выше, в табл. 2, две лёгкие цепи, ассоциирую-

щиеся с единственной тяжёлой цепью, идентифицированы, например, как L-12.1, L-12.2 и т.д. Каждая из этих альтернативных лёгких цепей связана с единственной тяжёлой цепью. В этих вариантах изобретения комбинацию лёгкой цепи и тяжёлой цепи можно проанализировать как описано ниже и можно выбрать комбинацию лёгкой цепи и тяжёлой цепи, которая обеспечивает более высокую TSLP нейтрализующую активность.

Дополнительные варианты изобретения включают антигенсвязывающие белки, содержащие комбинации L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26 и L27H27.

Помимо этого антигенсвязывающие белки (например, антитела, фрагменты антител и производные антител) по изобретению могут содержать любую константную область, известную в уровне техники. Константная область лёгкой цепи может представлять собой, например, константную область лёгкой цепи каппа-или лямбда-типа, например, константную область человеческой лёгкой цепи каппа-или лямбда-типа. Константная область тяжёлой цепи может представлять собой, например, константные области тяжёлой цепи альфа-, дельта, эпсилон-, гамма-или мю-типа, например, константную область человеческой тяжёлой цепи альфа-, дельта, эпсилон-, гамма-или мю-типа. В одном варианте изобретения константная область представляет собой фрагмент, производное, вариант или мутант естественной константной области.

В одном варианте изобретения антигенсвязывающие белки представляют собой IgG, такие как IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

Существуют методы получения антитела отличного подкласса или изотипа из антитела, представляющего интерес, т.е. переключения подкласса. Так, например, IgG антитела можно получать из IgM антитела и наоборот. Такие методы позволяют получать новые антитела, которые обладают антигенсвязывающими свойствами данного антитела (родительского, исходного антитела), но проявляют также биологические свойства, ассоциированные с изотипом или подклассом антитела, отличным от изотипа или подкласса исходного антитела. Можно применять методы рекомбинантной ДНК. В таких методах можно применять клонированную ДНК, кодирующую конкретное полипептиды антитела, например, ДНК, кодирующую константный домен антитела заданного изотипа (см. также Lantto et al., 2002, Methods Mol. Biol. 178: 303-16).

В одном варианте изобретения антигенсвязывающий белок по изобретению содержит константный домен тяжёлой цепи IgG1 или фрагмент домена тяжёлой цепи IgG1. В одном варианте изобретения антигенсвязывающий белок по изобретению дополнительно содержит константные домены лёгкой цепи каппа или лямбда или их фрагменты. Константные области лёгкой цепи и кодирующие их полинуклеотиды представлены ниже в табл. 3. В другом варианте изобретения антигенсвязывающий белок по изобретению дополнительно содержит константный домен тяжёлой цепи или его фрагмент, такой как константная область тяжёлой цепи IgG2, показанная ниже, в табл. 3.

Нуклеиновая кислота (ДНК), кодирующая константный домен тяжёлой цепи и константный домен лёгкой цепи, и аминокислотные последовательности доменов тяжёлой и лёгкой цепи приводятся ниже. Вариабельные домены лёгкой цепи лямбда можно связывать (конъюгировать) с константными доменами лёгкой цепи каппа, а вариабельные домены лёгкой цепи каппа можно связывать (конъюгировать) с константными доменами лёгкой цепи каппа.

Таблица 3. ДНК, кодирующая константный домен тяжёлой цепи IgG2 (SEQ ID NO:364)

```

gctagccccaaggcccacatcggtttccccctggcgccctgcctcaggagcacacgcggccctggctggcaaggact
acttcccccaacccgggtgacgggtgtgtggaaactcaggccgcctgtgaccacgggcgtgcacaccctccacgtctacatc
cctcaggcgcgtggtgaccgtggccctccaggcacaacttcgggcacccaggacacctgcacgttagatcacaaggccaccaagggtggac
aagacagtggaggcgcaaatgttgtcgatgtggccacccgtggccaggcaccacctgtggcaggacgtcagatctccctttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgtatctcccgacccctgagggtcacgtgtcgatgtggccatgtggccaggacgttcaactggtaatgtgg
cggtggagggtgcataatgccaagaaaggccacgggaggaggcagttcaacagcacgttcccgatgtggccatgtggccaccagg
gactggcgtaacggcaaggatcagaatgtcaagggttccaaacaaaggccctccacccatcgagaaaaaccatctccaaaccaaaaggccatc
ccccgagaaccacagggtgtacaccctggcccccattccggggaggagatgaccaagaaccaggatcagcctgacatgcctggtaaaggcttacc
ccagcgacatcgccgtggaggatggggagagcaatggcagccggagaacaactacaagaccacacccatgtggactccgacggctccctt
cctctacagcaagctaccgtggacaagagcaggatgtggcagcaggggaaacgtttctcatgtccatgtggcatgaggctctgcacaaccactaca
cgccagaagagccctccctgtctccggtaaatga

```

Константный домен тяжёлой цепи IgG2, Белок (SEQ ID NO: 365)

ASTKGPSVFPLACPSRSTSEAAALGCLVKDYPFPEPVTVWSWNSGALTSGVHTFPVLQSSGLY
SLSSWTVPSNSFGTQTYTCNVDHKPSNTVKDKTVERKCCVECPCCAPPVAGPSVFLFPKP
DTLMISRTPETVCVVVDVSHEDPEVQFNWYVGVEVHNNAKTKPREEQFNSTRFWSVLTVVH
QDWLNGKEYCKCVSNKGLPAPIEKTSKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTNQVSLTCLVKGFY
PSDIAWEVESNQGPENNYKTTPPMLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTOKSLSLSPKGK*

ДНК, кодирующая константный домен лёгкой цепи каппа (SEQ ID NO: 366)

Константный домен лёгкой цепи каппа, белок (SEQ ID NO: 367)

RTVAAPSVFIPPSDEQLSGTASVVCNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
DSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*

ДНК, кодирующая константный домен лёгкой цепи лямбда (SEQ ID NO: 368)

Константный домен лёгкой цепи лямбда, белок (SEQ ID NO: 369)

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAFTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSN
NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS*

Антигенсвязывающие белки по настоящему изобретению включают антигенсвязывающие белки, содержащие, например, комбинации вариабельных доменов L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13.1H13, L13.2H13, L14.1H14, L14.2H14, L15.1H15, L15.2H15, L16.1H16, L16.2H16, L17H17, L18.1H18, L18.2H18, L19.1H19, L19.2H19, L20.1H20, L20.2H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26 и L27H27, имеющие заданный изотип (например, IgA, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgE и IgD), а также их фрагменты Fab или F(ab')₂. Кроме того, если требуется IgG4, может потребоваться ввести точковую мутацию в шарнирную область, как описано в Bloom et al., 1997, Protein Science 6: 407 (вводится в данное описание в качестве ссылки), чтобы уменьшить тенденцию к образованию внутри-Н-цепных дисульфидных связей, которые могут привести к гетерогенности IgG4 антител.

Антитела и фрагменты антител

Термин "антитело" по данному описанию относится к интактному антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, описанному в разделе определения. Антитело может представлять собой молекулу полного антитела (включая поликлональный, моноклональный, химерный, гуманизированный или человеческий варианты, имеющие полноразмерные тяжёлую и/или лёгкую цепи) или его антигенсвязывающий фрагмент. Фрагменты антитела включают фрагменты F(ab')₂, Fab, Fab', Fv, Fc и Fd и могут быть включены в однодоменные антитела, одновалентные антитела, одноцепочечные антитела, максиантитела (максибоди), миниантитела, интрабоди, диатела (диабоди), триатела (триабоди), тетратела (тетрабоди), v-NAR и бис-scFv (см., например, Hollinger and Hudson, 2005, Nature Biotechnology, 23, 9, 1126-1136). Полипептиды антител раскрываются также в патенте США № 6703199, включая моноантитела (monobodies) (монободи) полипептидов фибронектина. Другие полипептиды антител раскрываются в опубликованной патентной заявке США 2005/0238646, они представляют собой одноцепочечные полипептиды. Одновалентные (моновалентные) фрагменты антител раскрываются в опубликованной патентной заявке США 20050227324.

Антигенсвязывающие фрагменты антитела можно получать, например, протеолитическим гидролизом антитела, например расщеплением полных антител с помощью пепсина или папаина обычными методами. Например, фрагменты антитела можно получать ферментативным расщеплением антител пепсином с образованием 5S фрагмента, называемого $F(ab')_2$. Этот фрагмент можно далее расщеплять агентом, восстанавливающим тиольную группу, с образованием одновалентных фрагментов 3.5S Fab' . Необходимо, реакцию расщепления можно осуществлять, используя группу, блокирующую сульфидильные группы, образующиеся при расщеплении дисульфидной связи. Альтернативный вариант - ферментативное расщепление папаином даёт непосредственно два моновалентных (одновалентных) фрагмента Fab и фрагмент Fc . Эти методы описаны, например, в Goldenberg, патент США № 4331647, Nisonoff et al., Arch. Biochem. Biophys. 89: 230, 1960; Porter, Biochem. J. 73: 119, 1959; Edelman et al., в Methods in Enzymology 1: 422 (Academic Press 1967); Andrews S.M. и Titus J.A. в Current Protocols in Immunology (Coligan J.E. et al., eds), John Wiley & Sons, New York (2003), с. 2.8.1-2.8.10 и 2.10A.1-2.10A.5. Могут также применяться другие методы расщепления антител, такие как разделение тяжёлых цепей с образованием одновалентных фрагментов лёгкой-тяжёлой цепей (Fd), дальнейшее расщепление фрагментов, или другие ферментативные, химические или генетические методы, до тех пор, пока фрагменты связываются с антигеном, который узнаётся интактным антителом.

Фрагмент антитела может также быть любым синтетическим или генно-инженерным белком. На-

пример, фрагменты антитела включают выделенные фрагменты, состоящие из вариабельной области лёгкой цепи, фрагментов "Fv", состоящих из вариабельных областей тяжёлой и лёгкой цепи, рекомбинантных одноцепочечных полипептидных молекул, в которых вариабельные области лёгкой и тяжёлой цепи связаны пептидным линкером (scFv белки).

Другой формой фрагмента антитела является пептид, содержащий одну или более гипервариабельных областей (CDRs) антитела CDRs (также называемые "минимальными распознающими (антиген) элементами" или "гипервариабельной областью"), можно получать, конструируя полипептиды, которые кодируют представляющую интерес область CDR. Такие полипептиды получают, например, применяя полимеразную цепную реакцию для синтеза вариабельной области с использованием помощью мРНК антителопродуцирующих клеток в качестве матрицы (см., например, Larrick et al., *Methods: A Companion to Methods in Enzymology* 2: 106, 1991; Courtenay-Luck, "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies," in *Monoclonal Antibodies: Production, Engineering and Clinical Application*, Ritter et al. (eds.), p. 166 (Cambridge University Press 1995); и Ward et al., "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies," in *Monoclonal Antibodies: Principles and Applications*, Birch et al., (eds.), p. 137 (Wiley-Liss, Inc. 1995)).

Так, в одном варианте связывающий агент содержит по меньшей мере одну область CDR по данному описанию. Связывающий агент может содержать по меньшей мере две, три, четыре, пять или шесть областей CDR по данному описанию. Связывающий агент может далее содержать по меньшей мере один вариабельный домен антитела по данному описанию. Участок вариабельного домена может быть любого размера или любого аминокислотного состава и обычно содержит по меньшей мере одну CDR последовательность, отвечающую за связывание с TSLP, например CDR1, CDR2, CDR3 тяжёлой цепи и/или области CDR лёгкой цепи, конкретно представленные в данном описании и прилегающие к или находящиеся в рамке считывания с одной или более каркасных последовательностей. В общих чертах участок вариабельного (V) домена может иметь любое подходящее расположение вариабельных доменов тяжёлой (V_H) и/или лёгкой (V_L) цепи иммуноглобулина. Так, например, V доменный участок может быть мономерным и может представлять собой V_H или V_L домен, способный независимо связывать человеческий TSLP с аффинностью, по меньшей мере, равной $1 \times 10^{-7} M$ или ниже по данному описанию. Или же область V домена (V-доменный участок) может быть димерной и содержать димеры V_H-V_H , V_H-V_L или V_L-V_L . Димер V области содержит по меньшей мере одну V_H и по меньшей мере одну V_L цепь, которые могут быть связаны нековалентной связью (далее в данном описании Fv). При желании цепи можно связывать ковалентной связью либо непосредственно, например дисульфидной связью между двумя вариабельными доменами, либо с помощью линкера, например пептидного линкера, с образованием одноцепочечной Fv (scFv).

Область вариабельного домена может представлять собой любой естественный вариабельный домен или его сконструированный (генно-инженерный) вариант. Под сконструированным (генно-инженерным) вариантом понимают область вариабельного домена, созданную методами рекомбинантной ДНК. Такие сконструированные (созданные) варианты включают варианты, созданные, например, из вариабельного домена специфического антитела с помощью инсерций, делеций или замен в аминокислотных последовательностях специфического антитела. Конкретные примеры включают созданные (генно-инженерные) области вариабельных доменов, содержащие по меньшей мере одну область CDR и, необязательно, одну или более аминокислот из каркасной области первого антитела, а остальную часть области вариабельного домена из второго антитела.

Область вариабельного домена может быть ковалентно связана по С-концевой аминокислоте по меньшей мере с одним другим доменом антитела или его фрагментом. Так, например, V_H домен в области вариабельного домена может быть связан с иммуноглобулиновым CH1 доменом или его фрагментом. Аналогично, V_L домен может быть связан с C_K доменом или с его фрагментом. Таким образом, например, антитело может представлять собой Fab фрагмент, в котором антигенсвязывающий домен содержит ассоциированные V_H и V_L домены, ковалентно связанные по С-концам с CH1 и C_K доменом соответственно. CH1 домен можно удлинять с помощью дополнительных аминокислот, например, чтобы включить шарнирную область или участок шарнирной области, найденной в Fab' фрагменте, или включить другие домены, такие как домены CH2 и CH3 антитела.

Производные антигенсвязывающих белков

Нуклеотидные последовательности, показанные на фиг. 1A-1F, фиг. 2A-2F и в табл. 2, см. выше, можно изменять, например, случайным мутагенезом или сайт-направленным мутагенезом (например, олигонуклеотид-направленным сайт-специфическим мутагенезом), чтобы получить изменённый полинуклеотид, содержащий одну или более конкретных нуклеотидных замен, делеций или инсерций по сравнению с немутантным полинуклеотидом. Примеры методов осуществления таких изменений описаны в Walder et al., 1986, Gene 42: 133; Bauer et al., 1985, Gene 37: 73; Craik, BioTechniques, January 1985, 12-19; Smith et al., 1981, *Genetic Engineering: Principles and Methods*, Plenum Press; и патентах США № 4518584 и 4737462. Эти и другие методы можно, например, использовать для получения производных TSLP-антigenсвязывающих белков, обладающих нужным свойством, например повышенной аффинностью,avidностью или специфичностью к TSLP, повышенной активностью или стабильностью *in vivo* или *in vitro*, или пониженными *in vivo* побочными эффектами по сравнению с недериватизированными

антигенсвязывающими белками.

Другие производные антитела, включающие антитела в объеме настоящего изобретения, включают ковалентные или агрегированные конъюгаты антител против TSLP, или их фрагментов, с другими белками или полипептидами, полученные, например, экспрессией рекомбинантных слитых белков, содержащих гетерологичные полипептиды, связанные с N-концом или C-концом полипептида антитела против TSLP. Например, конъюгированный пептид может быть гетерологичным сигнальным (или лидерным) полипептидом, например лидерной последовательностью дрожжевого альфа-фактора, или пептидом, таким как эпитопная метка. Содержащие антитела, связывающие белок могут содержать пептиды, добавленные для того, чтобы содействовать очистке или идентификации антитела, связывающего белок (например, поли-His). Антитела, связывающие белок, могут также связываться с FLAG пептидом, как описано в Hopp et al., Bio/Technology 6: 1204, 1988, и патенте США 5011912. FLAG пептид является высокоантигенным и вводит эпитоп, обратимо связанный со специфическим моноклональным антителом (mAb), позволяющим быстро анализировать и легко очищать экспрессированный рекомбинантный белок. Реагенты, пригодные для получения слитых белков, в которых FLAG пептид слит с данным полипептидом, являются продажными (Sigma, St. Louis, MO).

Олигомеры, которые содержат один или более антител, связывающих белков, можно применять в качестве антагонистов TSLP. Олигомеры могут быть в форме димеров, тримеров или высших олигомеров, связанных ковалентной или нековалентной связью. Рассматривается применение олигомеров, содержащих два или более антител, связывающих белки, причем один из примеров является гомодимером. Другие олигомеры включают гетеродимеры, гомотримеры, гетеротримеры, гомотетрамеры, гетеротетрамеры и т.д.

Один вариант изобретения относится к олигомерам, содержащим несколько антител, связывающих белков, связанных за счет ковалентных или нековалентных взаимодействий между пептидными фрагментами, слитыми с антителами, связывающими белки. Такие пептиды могут представлять собой пептидные линкеры (спайсеры), или пептиды, обладающие свойством промотировать олигомеризацию. Среди пептидов, которые могут промотировать олигомеризацию связанных с ними антител, связывающих белков, лейциновые застежки-молнии и некоторые полипептиды, образованные из антител.

В конкретных вариантах изобретения олигомеры содержат два-четыре антитела, способных связываться с TSLP. Антитела, связывающие белки олигомера, могут быть в любой форме, такой как любая из описанных выше форм, например, в виде вариантов или фрагментов.

В одном варианте изобретения олигомеры получают, используя полипептиды, полученные из иммуноглобулинов. Получение слитых белков, содержащих некоторые гетерологичные полипептиды, слитые с различными участками полипептидов из антител (включающие Fc домен), описаны (см., например, Ashkenazi et al., 1991, PNAS USA 88: 10535; Utg et al., 1990, Nature 344: 677; и Hollenbaugh et al., 1992 "Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins", in Current Protocols in Immunology, Suppl. 4, с. 10.19.1-10.19.11).

Один вариант изобретения относится к димеру, содержащему два слитых белка, полученных слиянием фрагмента антитела против TSLP с Fc областью антитела. Димер можно получать, например, вставляя генное слияние, кодирующее слитый белок, в подходящий вектор экспрессии, экспрессирующий генное слияние в клетках-хозяевах, трансформированных рекомбинантным экспрессирующим вектором, и действующее объединению (сборке) экспрессированного слитого белка подобно молекулам антитела, вследствие чего между Fc фрагментами возникают межцепные дисульфидные связи, образуются димеры.

Термин "Fc полипептид" по данному описанию включает нативные и мутантные формы полипептидов, образованные из Fc области антитела. Также включаются усеченные (процессированные) формы таких полипептидов, содержащие шарнирную область, которая промотирует (индуктирует) димеризацию. Преимущество слитых белков, содержащих Fc фрагменты (и образованные из них олигомеры), заключается в том, что их легко очищать аффинной хроматографией на колонках с белком A или белком G.

Одним применимым Fc полипептидом является описанный в опубликованной заявке PCT WO 93/10151 (введенной ссылкой в данное описание) одноцепочечный полипептид протяженностью от N-концевой шарнирной области до нативного C-конца Fc области человеческого IgG1 антитела. Другой подходящий Fc полипептид представляет собой Fc мутеин, описанный в патенте США 5457035 и в Baum et al., 1994, EMBO J. 13: 3992-4001. Аминокислотная последовательность этого мутеина идентична аминокислотной последовательности нативной Fc последовательности, представленной в международной патентной заявке WO 93/10151, за исключением того, что аминокислота Leu в положении 19 заменена на Ala, в положении 20 аминокислота Leu заменена на Glu и аминокислота Gly в положении 22 заменена на Ala. Мутеин проявляет пониженную аффинность к Fc рецепторам.

В других вариантах изобретения вариабельный участок тяжелой и/или лёгкой цепи антитела против TSLP может быть заменён на вариабельный участок тяжелой и/или лёгкой цепи антитела.

Или же олигомер представляет собой слитый белок, содержащий несколько антител, связывающих белков, с пептидными линкерами (спайсерными пептидами) или без них. Среди подходящих пептидных линкеров линкеры, описанные в патентах США 4751180 и 4935233.

Другой метод получения олигомерных антигенсвязывающих белков включает применение лейциновой застёжки-молнии. Домены лейциновой застёжки-молнии представляют собой пептиды, которые стимулируют (промотируют) олигомеризацию белков, в которых они находятся. Лейциновые застёжки-молнии первоначально были идентифицированы в некоторых ДНК-связывающих белках (Landschulz et al., 1988, *Science* 240: 1759) и с тех пор обнаружены во множестве различных белков. Среди известных лейциновых застёжек-молний встречаются естественные пептиды и их производные, которые димеризуются или тримеризуются. Примеры доменов лейциновой застёжки-молнии, пригодных для получения растворимых олигомерных белков, описаны в международной заявке PCT WO 94/10308, а лейциновая застёжка-молния из белка D лёгкого сурфактанта (SPD) описана в статье Horpe et al., 1994, *FEBS Letters* 344: 191, вводимой в данное описание в качестве ссылки. Применение модифицированной лейциновой застёжки-молнии, которая способствует стабильной тримеризации слитого с ней гетерологичного белка, описано в Fanslow et al., 1994, *Semin. Immunol.* 6: 267-78. В одном методе рекомбинантные слитые белки, содержащие фрагмент или производное антитела против TSLP, слитые с пептидом лейциновой застёжки-молнии, экспрессируются в подходящих клетках-хозяевах, и образующие их растворимые олигомерные фрагменты или производные антитела против TSLP выделяют из культурального супернатанта.

Антитела по данному описанию содержат по меньшей мере одну область CDR. Например, одну или более областей CDR можно вводить в известные каркасные области антитела (IgG1, IgG2 и т.д.) или конъюгировать с подходящим носителем для увеличения периода полужизни. Подходящие носители включают, но без ограничения, Fc, полиэтиленгликоль (ПЭГ, PEG), альбумин, трансферрин и т.п. Эти и другие подходящие носители известны в уровне техники. Такие конъюгированные CDR пептиды могут быть в мономерной, димерной, тетрамерной или другой форме. В одном варианте изобретения один или более водорастворимых полимеров связан по одному или более специфических положений, например, по аминоконцу, связывающего агента.

В некоторых предпочтительных вариантах изобретения антитело содержит одну или более связей с водорастворимым полимером, включая, но без ограничения, полиэтиленгликоль, полиоксиэтиленгликоль или полипропиленгликоль (см., например, патенты США № 4640835, 44966896 4301144, 4670417, 4791192 и 4179337). В некоторых вариантах изобретения производный связывающий агент содержит один из полимеров, таких как метоксиполиэтиленгликоль, декстран, целлюлозу или полимеры на основе других углеводов, сополимер поли(*N*-винилпирролидон)полиэтиленгликоль, гомополимеры пропиленгликоля, сополимеры пропиленоксида/этиленоксида, полиоксиэтилированные полиолы (например, глицерин) и поливиниловый спирт, а также смеси таких полимеров. В некоторых вариантах изобретения один или более водорастворимый полимер, статистически связанные с одной или более боковых цепей. В некоторых вариантах изобретения ПЭГ может повышать терапевтическую функциональную активность связывающего агента, такого как антитело. Некоторые такие методы обсуждаются, например, в патенте США № 6133426, который вводится в данное описание ссылкой для всех целей.

Следует понимать, что антитело по настоящему изобретению может иметь по меньшей мере одну аминокислотную замену, делецию или одно аминокислотное добавление, обеспечивающие сохранение антителом специфичности связывания. Следовательно, в объём данного изобретения входят модификации в структуре антитела. Они могут включать аминокислотные замены, которые могут быть консервативными или неконсервативными, не нарушающими активность связывания антитела с человеческим TSLP. Консервативные аминокислотные замены могут охватывать неестественные аминокислотные остатки, которые обычно вводятся скорее химическим пептидным синтезом, нежели синтезом в биологических системах. Эти замены включают пептидомиметики и другие реверсированные или инвертированные формы аминокислотных фрагментов. Консервативная аминокислотная замена может включать замену нативного аминокислотного остатка на стандартный остаток, который оказывает слабый эффект, или не оказывает никакого эффекта, на полярность или заряд аминокислотного остатка в этом положении.

Неконсервативные замены могут включать обмен члена одного класса аминокислот или миметиков аминокислот на другой класс с отличающимися физическими свойствами (например, такими как размер, полярность, гидрофобность, заряд). Такие замещенные остатки можно вводить в области человеческого антитела, гомологичные нечеловеческим антителам, или в негомологичные области молекулы.

Кроме того, специалист в данной области техники может создать тест-варианты, содержащие единственную аминокислотную замену в каждом нужном аминокислотном остатке. Варианты можно затем подвергнуть скринингу методами анализа на активность, известными специалистам в уровне техники. Такие варианты можно использовать для сбора информации о подходящих вариантах. Например, если известно, что изменение в конкретном аминокислотном остатке приводит к нарушенной, пониженной в нежелательной степени или к неподходящей активности, вариантов с таким изменением следует избегать. Другими словами, на основании информации, собранной в ходе таких рутинных экспериментов, специалист в данной области техники сможет легко определить аминокислоты, в которых следует избегать дальнейших замен либо индивидуально, либо в комбинации с другими мутациями.

Специалист в данной области техники способен определить подходящие варианты полипептида по

данному описании, применяя общеизвестные методы. В некоторых вариантах изобретения специалист в данной области техники может идентифицировать подходящие участки молекулы, которые можно изменить, не нарушая активность, нацеливаясь на области, не являющиеся, как полагают, важными для активности. В некоторых вариантах изобретения можно идентифицировать остатки и участки молекул, являющиеся консервативными в аналогичных полипептидах. В некоторых вариантах изобретения даже области, которые могут быть важными для биологической активности или для структуры, могут быть целью для консервативных аминокислотных замен без нарушения биологической активности или без побочного вредного воздействия на структуру полипептида.

Помимо этого, специалист в данной области техники может проанализировать работы по изучению зависимости структура-функция, в которых идентифицируются остатки в аналогичных полипептидах, важные для активности или структуры. На основании такого сравнения можно предсказать важность аминокислотных остатков в белке, которые соответствуют аминокислотным остаткам, важным для активности или структуры аналогичных белков. Специалист в данной области техники сможет выбрать сходные с химической точки зрения аминокислотные замены для таких прогнозируемо важных аминокислотных остатков.

Специалист в данной области техники может также проанализировать трёхмерную структуру и аминокислотную последовательность по отношению к этой структуре в аналогичных полипептидах. На основании этой информации специалист в данной области техники может предсказать выравнивание аминокислотных остатков антитела по этой трёхмерной структуре. В некоторых вариантах изобретения специалист в данной области техники может выбрать не вносить радикальные изменения в аминокислотные остатки, предположительно (по прогнозам) находящиеся на поверхности белка, так как такие остатки могут участвовать в важных взаимодействиях с другими молекулами.

Ряд научных публикаций посвящен предсказанию вторичной структуры (см. Moult J., Curr. Op. in Biotech., 7(4): 422-427 (1996), Chou et al., Biochemistry, 13(2): 222-245 (1974); Chou et al., Biochemistry, 113(2): 211-222 (1974); Chou et al., Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol., 47: 45-148 (1978); Chou et al., Ann. Rev. Biochem., 47: 251-276 и Chou et al., Biophys. J., 26: 367-384 (1979)). Кроме того, в настоящее время имеются компьютерные программы, помогающие предсказывать вторичную структуру. Один метод предсказания вторичной структуры основан на моделировании по гомологии. Например, два полипептида или белка, имеющие идентичность последовательностей более 30%, или подобие более 40%, часто имеют сходную топологию структур. Увеличение размера базы данных белковых структур (PDB) за последнее время обеспечивает повышенную предсказуемость вторичной структуры, включая потенциальное число складок в структуре полипептида или белка (см. Holm et al., Nucl. Acid. Res., 27(1): 244-247 (1999)). Было предположено (Brenner et al., Curr. Op. Struct. Biol., 7(3): 369-376 (1997)), что в данном полипептиде или белке имеется ограниченное число складок, и что если критическое число складов разрешено, предсказание структуры становится намного более точным.

Другие методы предсказания вторичной структуры включают "протягивание нити (threading)" (Jones D., Curr. Opin. Struct. Biol., 7(3): 377-87 (1997); Sippl et al., Structure, 4(1): 15-19 (1996)), "профильный анализ" (Bowie et al., Science, 253: 164-170 (1991); Grabskov et al., Meth. Enzym., 183: 146-159 (1990); Grabskov et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 84(13): 4355-4358 (1987)) и "эволюционное сцепление (связывание)" (см. Holm, supra (1999) и Brenner, supra (1997)).

Специалисту в данной области понятно, что некоторые белки, такие как антитела, могут претерпевать различные посттрансляционные модификации. Тип и степень таких модификаций часто зависит от линии клеток-хозяев, используемой для экспрессии белка, а также от условий культивирования. Такие модификации могут включать варианты гликозилирования, окисления метионина, образования дикето-пиперазина, изомеризации аспартата и деамидирования аспарагина. Частой модификацией является утрата карбоксиконцевого основного остатка (такого как лизин или аргинин) под действием карбоксипептидаз (см. Harris, R.J. Journal of Chromatography 705: 129-134, 1995).

В некоторых вариантах изобретения варианты антител включают варианты гликозилирования, в которых меняется число и/или тип сайта гликозилирования по сравнению с аминокислотной последовательностью исходного полипептида. В некоторых вариантах изобретения варианты содержат большее или меньшее число N-связанных сайтов гликозилирования, чем нативный белок. Или же замены, которые исключают эту последовательность, удаляют имеющуюся N-связанную углеводную цепь. Также предусматривается перегруппировка (перестройка) N-связанных углеводных цепей, в которых один или более N-связанных сайтов гликозилирования (обычно природных (естественных)) элиминируются и создается один или более новых N-связанных сайтов гликозилирования. Другие предпочтительные варианты антител включают цистeinовые варианты, в которых один или более цистeinовых остатков удаляют или заменяют на другую аминокислоту (например, серин) по сравнению с исходной аминокислотной последовательностью. Цистeinовые варианты могут применяться, если антитела должны претерпеть рефолдинг (повторную укладку) в биологически активную конформацию, такую как после выделения нерастворимых телец включений. Цистeinовые варианты, как правило, содержат меньше цистeinовых остатков, чем нативный белок и обычно содержат чётное число, чтобы минимизировать взаимодействия, возникающие при наличии неспаренных цистеинов.

Специалисты в данной области техники могут определить нужные аминокислотные замены (консервативные или неконсервативные) в то время, когда требуются такие замены. В некоторых вариантах изобретения аминокислотные замены можно использовать для идентификации важных остатков антител к человеческому TSLP, или для повышения или снижения аффинности антител к человеческому TSLP по данному описанию.

Согласно некоторым вариантам изобретения предпочтительными аминокислотными заменами являются замены, которые (1) снижают чувствительность к протеолизу, (2) снижают чувствительность к окислению, (3) изменяют аффинность связывания с образованием белковых комплексов, (4) изменяют аффинность связывания и/или (4) придают или модифицируют другие физико-химические или функциональные свойства таких полипептидов. Согласно некоторым вариантам изобретения одиночные или множественные аминокислотные замены (в некоторых вариантах изобретения консервативные аминокислотные замены) можно осуществлять в естественной (природной) последовательности (в некоторых вариантах изобретения на участке полипептида вне домена (доменов), образующего (образующих) межмолекулярные связи (участвующих в межмолекулярных контактах). В некоторых вариантах изобретения консервативная аминокислотная замена обычно может незначительно изменять структурные характеристики исходной последовательности (например, аминокислотная замена не стремится разрушить спираль, имеющуюся в исходной последовательности, или разрушить другие типы вторичной структуры, которые характеризуют исходную последовательность). Примеры признанных в уровне техники вторичных и третичных структур полипептидов описаны в Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed., W.H. Freeman and Company, New York (1984)); Introduction in Protein Structure (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)); и Thornton et al., Nature 354: 105 (1991), каждый из этих источников вводится в данное описание в качестве ссылки.

Помимо этого, по другому варианту изобретения специалист в данной области техники понимает, что антигенсвязывающие белки могут включать одну или более областей CDR1, CDR2, CDR3 тяжёлой цепи и/или CDR1, CDR2, CDR3 лёгкой цепи, имеющих одну аминокислотную замену, при условии, что антитело сохраняет специфичность связывания незамещённой области CDR. Не-CDR участок антитела может представлять собой небелковую молекулу, при этом связывающий агент перекрёстно блокирует связывание антитела по данному описанию с человеческим TSLP и/или ингибитирует TSLP активность. Не-CDR участок антитела может представлять собой небелковую молекулу, в которой антитело показывает паттерн связывания с человеческими TSLP белками в анализе конкурентного связывания, подобный паттерну связывания, наблюдаемому по меньшей мере для одного из антител A1-A27, и/или нейтрализует активность TSLP. Не-CDR участок антитела может состоять из аминокислот, отличающихся тем, что антитело является рекомбинантным связывающим белком или синтетическим пептидом, и рекомбинантный связывающий белок перекрёстно блокирует связывание антитела по данному описанию с человеческим TSLP и/или нейтрализует TSLP *in vitro* или *in vivo*. Не-CDR участок антитела может состоять из аминокислот, отличающихся тем, что антитело является антителом и рекомбинантное антитело показывает паттерн связывания с человеческими TSLP полипептидами в анализе конкурентного связывания, подобный паттерну связывания, наблюдаемому по меньшей мере для одного из антител A1-A27, и/или нейтрализует активность TSLP.

Методы получения антигенсвязывающих белков, а именно, антител.

Антигенсвязывающий белок, такой как антитело, содержащее одну или более областей CDR1, CDR2, CDR3 тяжёлой цепи и/или CDR1, CDR2, CDR3 лёгкой цепи по данному описанию, можно получать экспрессией при использовании клетки-хозяина, содержащей ДНК, кодирующую эти последовательности. ДНК, кодирующую последовательность каждой области CDR, можно определить исходя из аминокислотной последовательности CDR и синтезировать вместе с последовательностями ДНК каркасных участков вариабельной области и константной области, в зависимости от ситуации используя методы: олигонуклеотидный синтез, сайт-направленный мутагенез и полимеразную цепную реакцию (ПЦР). ДНК, кодирующие каркасные участки вариабельной области и константные области, общедоступны для специалистов в данной области техники из баз данных генетических последовательностей, таких как GenBank®.

Дополнительные варианты изобретения включают химерные антитела, например гуманизированные варианты нечеловеческих (например, мышиных) моноклональных антител. Такие гуманизированные антитела можно получать известными методами, их преимущество заключается в том, что они проявляют пониженную иммуногенность при введении их человеку. В одном варианте изобретения гуманизированное моноклональное антитело содержит вариабельный домен мышного антитела (либо целый, либо часть его антигенсвязывающего сайта) и константный домен человеческого антитела. Или же фрагмент гуманизированного антитела может содержать антигенсвязывающий сайт мышного моноклонального антитела и фрагмент вариабельного домена (без антигенсвязывающего сайта) человеческого антитела. Методы получения химерных и других генно-инженерных антител включают такие антитела, описанные в Riechmann et al., 1988, Nature 332: 323, Liu et al., 1987, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 84: 3439, Larrick et al., 1989, Bio/Technology 7: 934, и Winter et al., 1993, TIPS 14: 139. В одном варианте изобретения химерное антитело представляет собой CDR-привитое антитело. Методы получения гуманизированных антител

обсуждаются, например, в патентах США № 5869619, 5225539, 5821337, 5859205, 6881557, Padlan et al., 1995, FASEB J. 9: 133-39, и Tamura et al., 2000, J. Immunol. 164: 1432-41. Дополнительные методы получения гуманизированных антител включают такие методы, которые описаны в Zhang W. et al., Molecular Immunology. 42(12): 1445-1451, 2005; Hwang W. et al., Methods. 36(1): 35-42, 2005; Dall'Acqua W.F. et al., Methods 36(1): 43-60, 2005; и Clark M., Immunology Today. 21(8): 397-402, 2000).

Разработаны методы получения человеческих или частично человеческих антител в отличных от человека животных. Например, получали мышей, в которых различными методами инактивированы один или более эндогенных генов иммуноглобулина. Гены человеческого иммуноглобулина вводили мышам, чтобы заменить инактивированные мышиные гены. Антитела, продуцированные в клетках животного, включают пептидные цепи человеческого иммуноглобулина, кодированные человеческим генетическим материалом, введённым животному. В одном варианте изобретения отличное от человека животное, такое как трансгенная мышь, иммунизируют белком TSLP, например, так, что генерируются антитела, специфические к различным TSLP полипептидам. Примеры подходящих иммуногенов приводятся в разделе примеры, см. ниже.

Примеры методов получения и использования трансгенных животных для продуцирования человеческих или частично человеческих антител описаны в патентах США 5814318, 5569825 и 5545806, Davis et al., 2003, Production of human antibodies from transgenic mice in Lo, ed. Antibody Engineering: Methods and Protocols, Humana Press, NJ: 191-200, Kellermann et al., 2002, Curr Opin Biotechnol. 13: 593-97, Russel et al., 2000, Infect Immun. 68: 1820-26, Gallo et al., 2000, Eur J Immun. 30: 534-40, Davis et al., 1999, Cancer Metastasis Rev. 18: 421-25, Green, 1999, J Immunol Methods. 231: 11-23, Jakobovits, 1998, Advanced Drug Delivery Reviews 31: 33-42, Green et al., 1998, J Exp Med. 188: 483-95, Jakobovits A, 1998, Exp. Opin. Invest. Drugs. 7: 607-14, Tsuda et al., 1997, Genomics. 42: 413-21, Mendez et al., 1997, Nat Genet. 15: 146-56, Jakobovits, 1994, Curr Biol. 4: 761-63, Arbones et al., 1994, Immunity. 1: 247-60, Green et al., 1994, Nat Genet. 7: 13-21, Jakobovits et al., 1993, Nature. 362: 255-58, Jakobovits et al., 1993, Proc Natl Acad Sci USA. 90: 2551-55. Chen, J., M. Trounstein, F.W. Alt, F. Young, C. Kurahara, J. Loring, D. Huszar. "Immunoglobulin gene rearrangement in B-cell deficient mice generated by targeted deletion of the JH locus." International Immunology 5 (1993): 647-656, Choi et al., 1993, Nature Genetics 4: 117-23, Fishwild et al., 1996, Nature Biotechnology 14: 845-51, Harding et al., 1995, Annals of the New York Academy of Sciences, Lonberg et al., 1994, Nature 368: 856-59, Lonberg, 1994, Transgenic Approaches to Human Monoclonal Antibodies in Handbook of Experimental Pharmacology 113: 49-101, Lonberg et al., 1995, Internal Review of Immunology 13: 65-93, Neuberger, 1996, Nature Biotechnology 14: 826, Taylor et al., 1992, Nucleic Acids Research 20: 6287-95, Taylor et al., 1994, International Immunology 6: 579-91, Tomizuka et al., 1997, Nature Genetics 16: 133-43, Tomizuka et al., 2000, Proceedings of the National Academy of Sciences USA 97: 722-27, Tuailion et al., 1993, Proceedings of the National Academy of Sciences USA 90: 3720-24, и Tuailion et al., 1994, Journal of Immunology 152: 2912-20.

В другом аспекте настоящее изобретение включает моноклональные антитела, которые связываются с человеческим TSLP. Моноклональные антитела можно получать различными методами, известными в уровне техники, например иммортализацией клеток селезёнки, взятых у трансгенного животного по завершении схемы иммунизации. Клетки селезёнки можно иммортализовать любым известным в уровне техники методом, например, слиянием их с клетками миеломы с образованием гибридом. Клетки миеломы для методов получения слияний с образованием гибридом, предпочтительно, не являются антитело-продуцирующими, обладают высокой эффективностью слияния и являются фермент-дефицитными, что делает их неспособными к росту в некоторых селективных средах, которые поддерживают рост только заданных слитых клеток (гибридом). Примеры подходящих линий клеток для применения в слияниях мышиных клеток включают Sp-20, P3-X63/Ag8, P3-X63-Ag8.653, NS1/1.Ag4 1, Sp210-Ag14, FO, NSO/U, MPC-11, MPC11-X45-GTG 1.7 и S194/5XX0 Bul; примеры линий клеток, применяемых в слияниях клеток крыс, включают R210.RCY3, Y3-Ag 1.2.3, IR983F и 4B210. Другими линиями клеток, применимыми для слияния клеток, являются U-266, GM1500-GRG2, UCR-LON-HMy2 и UC729-6.

В одном варианте изобретения продуцирование линии гибридомных клеток включает иммунизацию животного (например, трансгенного животного, несущего последовательности человеческого иммуноглобулина) иммуногеном TSLP; сбор клеток селезёнки иммунизированного животного; слияние собранных клеток селезёнки с линией клеток миеломы, тем самым генерация гибридомных клеток; установление линий гибридомных клеток при использовании клеток гибридомы и идентификацию линии гибридомных клеток, которая продуцирует антитело, связывающее TSLP полипептид. Такие линии гибридомных клеток и продуцируемые ими моноклональные антитела к TSLP охватываются настоящим изобретением.

Моноклональные антитела, секретированные линией гибридомных клеток, можно очищать любым известным в уровне техники методом. Гибридомы или mAbs можно далее подвергать скринингу, чтобы идентифицировать mAbs с конкретными свойствами, такими как блокирование TSLP активности, такой как продуцирование остеопротегерина (OPG) первичными человеческими дендритными клетками. Примеры таких анализов приводятся ниже, в разделе примеры.

Молекулярную эволюцию гипервариабельных областей (CDR) в центре сайта связывания антитела применяли также для выделения антител с повышенной аффинностью, например, как описано Schier et

al., 1996, J. Mol. Biol. 263: 551. Соответственно, такие методы применимы для получения антител к человеческому TSLP.

Антигенсвязывающие белки, специфические к человеческому TSLP, можно использовать, например, в анализах для обнаружения TSLP либо *in vitro*, либо *in vivo*.

Хотя человеческие, частично человеческие или гуманизированные антитела пригодны для многих применений, в частности, включающих введение антитела человеку, для некоторых применений подходят другие типы антигенсвязывающих белков. Нечеловеческие антитела по изобретению могут быть взяты, например, у антителопродуцирующего животного, такого как мышь, крыса, кролик, коза, осёл или нечеловеческий примат (такой как обезьяна (например, обезьяна циномолгус или макак-резус) или человекообразная обезьяна (например, шимпанзе)). Нечеловеческие антитела по изобретению можно применять, например, для работы *in vitro* и в клеточных культурах и в любом другом случае, когда иммунный ответ на антитело по изобретению не возникает, незначителен, его можно предупредить, не представляет интереса или желателен. В одном варианте изобретения нечеловеческое антитело по изобретению вводят субъекту, отличному от человека. В другом варианте изобретения нечеловеческое антитело не выявляет иммунный ответ у отличного от человека субъекта. В другом варианте изобретения нечеловеческое антитело происходит из того же вида, к которому относится отличный от человека субъект, например, мышиное антитело по изобретению вводят мыши. Антитело из конкретного вида можно получать, например, иммунизируя животное этого вида заданным иммуногеном или используя искусственную систему для генерации антител этого вида (например, бактериальную или фаг-дисплейную систему для генерирования антител конкретного вида), или превращая антитело одного вида в антитело другого вида заменой, например, константной области данного антитела на константную область другого вида или заменой одногого или более аминокислотных остатков антитела таким образом, чтобы его последовательность более походила на последовательность другого вида. В одном варианте изобретения антитело является химерным антителом, содержащим аминокислотные последовательности из антител двух или более различных видов.

Антигенсвязывающие белки можно получать любым из известных методов. Например, их можно очищать от клеток, которые в естественном состоянии их экспрессируют (например, антитело можно очищать от продуцирующей его гибридомы), или продуцировать в системах рекомбинантной экспрессии любым известным в уровне техники методом (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 and Land (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, (1988)).

Любая система экспрессии, известная в уровне техники, может применяться для получения рекомбинантных полипептидов по изобретению. Обычно клетки-хозяева трансформируют рекомбинантным экспрессирующим вектором, который содержит ДНК, кодирующую заданный полипептид. Среди клеток-хозяев, которые можно использовать, клетки прокариот, клетки дрожжей или высших эукариот. Прокариоты включают грамотрицательные и грамположительные организмы, например *E. coli* или бациллы. Высшие прокариотические клетки включают клетки насекомых и устойчивые клеточные линии, происходящие из млекопитающих. Примеры подходящих клеточных линий млекопитающих включают COS-7 линию обезьяньих почечных клеток (ATCC CRL 1651) (Gluzman et al., 1981, Cell 23: 175), L клетки, 293 клетки, C127 клетки, 3T3 клетки (ATCC CCL 163), клетки яичников китайского хомячка (CHO), клетки HeLa, клеточные линии BHK (ATCC CRL 10) и клеточную линию CVI/EBNA, полученную из линии почечных клеток африканской зелёной мартышки CVI (ATCC CCL 70), описанную McMahan et al., 1991, EMBO J. 10: 2821. Подходящие клонирующие и экспрессирующие векторы для применения с клетками хозяев-бактерий, грибов, дрожжей и млекопитающих описаны Pouwels et al. (Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, New York, 1985).

Трансформированные клетки можно культивировать в условиях, которые стимулируют экспрессии полипептида, а полипептид можно выделять обычными методами очистки белков. Один такой метод очистки описан ниже, в разделе примеры. Полипептиды, рассматриваемые для применения по данному описанию, включают практически гомогенные рекомбинантные полипептиды антител млекопитающих против TSLP, практически не содержащие примесей эндогенных материалов.

Антигенсвязывающие белки можно получать и подвергать скринингу на заданные свойства любым из известных методов. Некоторые методы включают выделение нуклеиновой кислоты, кодирующую полипептидную цепь (или её участок) антигенсвязывающего белка, представляющего интерес (например, антитела к TSLP), и обработку нуклеиновой кислоты методами рекомбинантной ДНК. Нуклеиновую кислоту можно связывать с другой представляющей интерес нуклеиновой кислотой или изменять (например, мутагенезом или другими обычными методами), вводя, например, добавления, делеции или замены одного или более аминокислотных остатков.

Одноцепочечные антитела могут образовываться при связывании фрагментов вариабельного домена на тяжёлой и лёгкой цепи (*Fv* область) аминокислотным мостиком (коротким пептидным линкером), при этом получают единичную полипептидную цепь. Такие одноцепочечные *Fvs* (*scFvs*) получали, вводя (связывая) ДНК, кодирующую пептидный линкер, между ДНК, кодирующими два полипептида вариабельных доменов (V_L и V_H). Результирующие полипептиды могут складываться "назад", сами на себя,

образуя антигенсвязывающие мономеры, или они могут образовывать мультимеры (например, димеры, тримеры или тетрамеры) в зависимости от длины гибкого линкера между двумя вариабельными доменами (Kortt et al., 1997, Prot. Eng. 10: 423; Kortt et al., 2001, Biomol. Eng. 18: 95-108). Объединяя различные V_L- и V_H-содержащие полипептиды, можно получать мультимерные scFvs, которые связываются с различными эпитопами (Kriangkum et al., 2001, Biomol. Eng. 18: 31-40). Методы, разработанные для получения одноцепочечных антител, включают методы, описанные в патенте США № 4946778; Bird, 1988, Science 242: 423; Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879; Ward et al., 1989, Nature 334: 544; de Graaf et al., 2002, Methods Mol Biol. 178: 379-87. Одноцепочечные антитела, образованные из антител по данному описанию включают, но без ограничения, scFvs, содержащие комбинации вариабельных доменов L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26 и L27H27, охватываемые настоящим изобретением.

Синтезированную ДНК, кодирующую антитело по изобретению или его фрагмент, можно амплифицировать (размножать) и экспрессировать любым из общеизвестных методов эксцизии, лигирования, трансформации и трансфекции нуклеиновых кислот с применением ряда известных векторов экспрессии. Так, в некоторых вариантах изобретения может быть предпочтительной экспрессия в прокариотической клетке-хозяине, такой как клетки *Escherichia coli* (см., например, Pluckthun et al., 1989 Methods Enzymol. 178: 497-515). В некоторых других вариантах изобретения может быть предпочтительна экспрессия антитела или его фрагмента в эукариотической клетке-хозяине, включая клетки дрожжей (например, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe* и *Pichia pastoris*), животные клетки (включая клетки млекопитающих) или растительные клетки. Примеры подходящих животных клеток включают, но без ограничения, клетки миеломы (такие как клетки мышевой линии NSO), COS, СНО или гибридомные клетки. Примеры растительных клеток включают клетки табака, зерновых, сои и риса. Можно получить один или более реплицируемых векторов экспрессии, содержащих ДНК, кодирующую вариабельную или константную область антитела, и использовать их для трансформации подходящей клеточной линии, например, непродуцирующей миеломной линии клеток, такой как мышиная NSO линия, или бактерий, таких как *E. coli*, в которых происходит продуцирование антитела. Чтобы добиться эффективной транскрипции и трансляции, последовательность ДНК в каждом векторе должна включать подходящие регуляторные последовательности, в частности промоторную и лидерную последовательность, функционально связанную с последовательностью вариабельного домена. Конкретные методы продуцирования антител таким образом обычно общеизвестны и регулярно применяются. Например, основные методы молекулярной биологии описаны Maniatis et al. (Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1989; см. также Maniatis et al., 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, New York, (2001)). Секвенирование ДНК можно проводить DNA, как описано Sanger et al. (PNAS 74: 5463, (1977)) и в справочнике по секвенированию фирмы Amersham International plc, а сайт-направленный мутагенез можно проводить методами, известными в уровне техники (Kramer et al., Nucleic Acids Res. 12: 9441, (1984); Kunkel Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 488-92 (1985); Kunkel et al., Methods in Enzymol. 154: 367-82 (1987); the Anglian Biotechnology Ltd. handbook). Кроме того, в различных публикациях описываются методы, применимые для получения антител с помощью манипуляций с ДЕК, создания векторов экспрессии и трансформации и культивирования подходящих клеток (Mountain A. и Adair J.R. in Biotechnology and Genetic Engineering Reviews (ed. Tombs M.P., 10, Chapter 1, 1992, Intercept, Andover, UK); "Current Protocols in Molecular Biology", 1999, F.M. Ausubel (ed.), Wiley Interscience, New York).

Если нужно, для повышения аффинности антител по изобретению, содержащих одну или более вышеуказанных областей CDR, их можно получать в соответствии с различными протоколами созревания аффинности, включая сохранение CDR (Yang et al., J. Mol. Biol., 254, 392-403, 1995), "перетасовку" цепей (Marks et al., Bio/Technology, 10, 779-783, 1992), применение мутации штаммов *E. coli*. (Low et al., J. Mol. Biol., 250, 350-368, 1996), ДНК-шаффлинг (Patten et al., Curr. Opin. Biotechnol., 8, 724-733, 1997), фаговый дисплей (Thompson et al., J. Mol. Biol., 256, 7-88, 1996) и ПЦР (PCR, Crameri, et al., Nature, 391, 288-291, 1998). Все эти методы созревания аффинности обсуждаются Vaughan et al. (Nature Biotechnology, 16, 535-539, 1998).

Другие антитела по изобретению можно получать традиционными методами иммунизации и слияния клеток, представленными в данном описании и известными в уровне техники. Моноклональные антитела по изобретению можно получать различными известными методами. Обычно моноклональные антитела, связывающиеся со специфическими антигенами, можно получать методами, известными специалистам в данной области техники (см., например, Kohler et al., Nature 256: 495, 1975; Coligan et al. (eds.), Current Protocols in Immunology, 1:2.5.12.6.7 (John Wiley & Sons 1991); патенты США № RE 32011, 4902614, 4543439 и 4411993; Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses, Plenum Press, Kennett, McKearn, and Bechtol (eds.) (1980); и Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow and Lane (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press (1988); Picksley et al., "Production of monoclonal antibodies against proteins expressed in *E. coli*," в DNA Cloning 2: Expression Systems, 2nd Edition, Glover et al. (eds.), page 93 (Oxford University Press 1995)). Фрагменты антител можно получать из них любым подходящим стандартным методом, таким как протеолитическое расщепление или, необязательно, протеолитическое

расщепление (например, используя папаин или пепсин) с последующим мягким восстановлением дисульфидных связей и алкилированием. Или же такие фрагменты можно также генерировать методами рекомбинантной ДНК по данному описанию.

Моноклональные антитела можно получать, инъецируя животным, например крысе, хомяку, кролику или предпочтительно мыши, включая, например, трансгенную или нокаутированную мышь, известно в уровне техники, иммуноген, содержащий человеческий TSLP SEQ ID NO:2, другие TSLP полипептидные последовательности по данному описанию или их фрагмент методами, известными в уровне техники и представленными в данном описании. Продуцирование специфического антитела можно контролировать после первичной инъекции и/или после бустер-инъекции, получая сывороточный образец и детектируя антитело, которое связывается с человеческим TSLP или его фрагментом любым методом иммунодетекции, известным в уровне техники и представленным в данном описании. У животных, вырабатывающих заданные антитела, берут лимфоидные клетки, чаще всего клетки селезёнки или лимфоузла, для получения В-лимфоцитов. Затем В-лимфоциты сливают с сенсибилизированной к лекарству миеломной клеткой-партнёром по слиянию, предпочтительно являющейся сингенной с иммунизированным животным и, необязательно, имеющим другие заданные свойства (например, неспособность экспрессировать генные продукты эндогенного Ig, например Р3Х63 - Ag 8.653 (ATCC № CRL 1580); NSO, SP20), продуцируя гибридомы, которые представляют собой бессмертные клеточные линии эукариот.

Лимфоидные клетки (например, клетки селезёнки) и миеломные клетки можно объединять на несколько минут с агентом, промотирующим слияние мембран, таким как полизиленгликоль или неионный дегтергент, затем засевают с низкой плотностью на селективной среде, которая способствует росту гибридомных клеток, но не неслитых клеток миеломы. Предпочтительной селективной средой является среда НАТ (гипоксантин, аминоптерин, тимидин). Спустя достаточный период времени, обычно, примерно, через одну-две недели, наблюдают колонии клеток. Единичные колонии выделяют, и антитела, продуцированные клетками, можно тестировать на активность связывания с человеческим TSLP, используя любой известный в уровне техники и представленный в данном описании иммуноанализ. Гибридомы клонируют (например, методом лимитирующих разведений или по появлению гемолитических пятен при засевании на мягком агаре) и положительные клони, которые продуцируют антитело, специфическое к человеческому TSLP, отбирают и культивируют. Моноклональные антитела из культур гибридомных клеток можно выделять из супернатантов этих культур.

Альтернативным способом получения мышного моноклонального антитела является инъекция гибридомных клеток в брюшную полость сингенной мыши, например мыши, обработанной (например, приморованной пристанном) таким образом, чтобы стимулировать образование асцитной жидкости, содержащей моноклональное антитело. Моноклональные антитела можно выделять и очищать различными общепринятыми методами. Такие методы выделения включают аффинную хроматографию на белок А-сесарозе, высокоеффективную гель-проникающую хроматографию и ионообменную хроматографию (см., например, Coligan на с. 2.7.1-2.7.12 и 2.9.1-2.9.3; Baines et al., "Purification of Immunoglobulin G (IgG)", в Methods in Molecular Biology, Vol. 10, p. 79-104 (The Humana Press, Inc. 1992)). Моноклональные антитела можно очищать аффинной хроматографией, используя подходящий лиганд, выбранный с учётом конкретных свойств антитела (например, изотипа тяжёлой или лёгкой цепи, специфичности связывания и т.д.). Примеры подходящего лиганда, иммобилизованного на твёрдом носителе, включают белок А, белок G, антитело против константной области (лёгкой цепи или тяжёлой цепи), антидиотипическое антитело и TSLP, или их фрагмент или вариант.

Антитело по настоящему изобретению может также представлять собой полностью человеческое моноклональное антитело. Полностью человеческие моноклональные антитела можно получать любым из вышеупомянутых методов. Такие методы дополнительны включают, но без ограничения, трансформацию клеток периферической крови человека (например, В лимфоцитов) вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ, EBV), in vitro иммунизацию человеческих В-клеток, слияние клеток селезёнки иммунизированных трансгенных мышей, несущих вставки (инсерции) генов человеческого иммуноглобулина, выделение из фаговых библиотек V области человеческого иммуноглобулина, или другие методы, известные в уровне техники и согласно данному раскрытию. Например, полностью человеческие моноклональные антитела можно получать от трансгенных мышей, созданных методами генной инженерии, которые продуцируют специфические человеческие антитела в ответ на антигенный стимул. Методы получения полностью человеческих антител при использовании трансгенных мышей описаны (см., например, Green et al., Nature Genet. 7: 13, 1994; Lonberg et al., Nature 368: 856, 1994; Taylor et al., Int. Immun. 6: 579, 1994; патент США № 5877397; Bruggemann et al., 1997 Curr. Opin. Biotechnol. 8: 455-58; Jakobovits et al., 1995 Ann. N.Y. Acad. Sci. 764: 525-35). По этому методу элементы локуса человеческой тяжёлой и лёгкой цепи вводятся в линии мышей, полученные из линий эмбриональных стволовых клеток, которые содержат нацеленные нарушения локусов эндогенной тяжёлой цепи и лёгкой цепи (см. также Bruggemann et al., Curr. Opin. Biotechnol. 8: 455-58 (1997)). Например, трансгены человеческого иммуноглобулина могут представлять собой конструкции, содержащие минигены, или транслокусы на искусственных хромосомах дрожжей, которые претерпевают специфическую в отношении В клеток ДНК перегруппировку и гипермутацию в мышиной лимфоидной ткани. Полностью человеческие моноклональные антитела можно получать им-

мунизацией трансгенных мышей, которые могут затем вырабатывать человеческие антитела, специфические к человеческому TSLP. Лимфоидные клетки иммунизированных трансгенных мышей можно использовать для продуцирования человеческих антителосекретирующих гибридом в соответствии с методами по данному описанию. Поликлональные сыворотки, содержащие полностью человеческие антитела, можно также получать из крови иммунизированных животных.

Типичный метод получения человеческих антител по изобретению включает иммортализацию клеток периферической крови человека EBV трансформацией, как описано, например, в патенте США № 4464456. Такую иммортализованную линию В-клеток (или лимфобластоидную клеточную линию), производящую моноклональное антитело, которое специфически связывается с человеческим TSLP, можно идентифицировать методами иммунодетекции по данному описанию, например методом ELISA, а затем выделить стандартными методами клонирования. Стабильность лимфобластоидной клеточной линии, производящей антитело против TSLP, может быть повышена слиянием линии трансформированных клеток с мышью миеломой с образованием гибридной клеточной линии мышь-человек методами, известными в уровне техники (см., например, Glasky et al., *Hybridoma* 8: 377-89 (1989)). Другой метод получения человеческих моноклональных антител представляет собой *in vitro* иммунизацию, которая включает примирение В-клеток селезёнки человека человеческим TSLP с последующим слиянием примированных В-клеток с партнёром по гетерогибридному слиянию (см., например, Boerner et al., 1991 *J. Immunol.* 147: 86-95).

В некоторых вариантах изобретения выбирают В-клетку, производящую антитело против человеческого TSLP, и вариабельные области лёгкой цепи и тяжёлой цепи клонируют при использовании В-клетки методами молекулярной биологии, известными в уровне техники (международная патентная заявка WO 92/02551; патент США 5627052; Babcock et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 7843-48 (1996)) и по данному описанию. В-клетки иммунизированного животного можно выделять из селезёнки, лимфатического узла или образца периферической крови, отбирая клетку, производящую антитело, которое специфически связывается с TSLP. Можно также выделять человеческие В-клетки, например, из пробы периферической крови. Методы обнаружения одиночных В-клеток, которые производят антитело с заданной специфичностью, общеизвестны в уровне техники, например метод локального гемолиза, анализ на проточном цитометре (флуоресцентно активированный клеточный сортировщик), *in vitro* стимулация с последующей детекцией специфического антитела и т.п. Методы отбора специфических антителопродуцирующих В-клеток включают, например, приготовление суспензии единичных В-клеток в мягком агаре, который содержит человеческий TSLP. Связывание специфического антитела, производимого В-клеткой, с антигеном приводит к образованию комплекса, который может быть визуализирован в виде иммунопреципитата. После отбора В-клеток, производящих заданное антитело, гены специфического антитела можно клонировать выделением и амплификацией ДНК или мРНК методами, известными в уровне техники и по данному описанию.

Другим методом получения антител по изобретению является фаговый дисплей (см., например, Winter et al., 1994 *Annu. Rev. Immunol.* 12: 433-55; Burton et al., 1994 *Adv. Immunol.* 57: 191-280). В фаговых векторах можно создать комбинаторные библиотеки гена вариабельной области человеческого или мышевого иммуноглобулина, которые можно затем подвергнуть скринингу для отбора Ig фрагментов (Fab, Fv, sFv или их мультимеров), специфически связывающиеся с TSLP или его вариантом или фрагментом (см., например, патент США № 5223409; Huse et al., 1989 *Science* 246: 1275-81; Sastry et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 5728-32 (1989); Alting-Mees et al., *Strategies in Molecular Biology* 3: 1-9 (1990); Kang et al., 1991 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 4363-66; Hoogenboom et al., 1992 *J. Molec. Biol.* 227: 381-388; Schlebusch et al., 1997 *Hybridoma* 16: 47-52 и приводимые в них ссылки). Например, библиотеку, содержащую множество нуклеотидных последовательностей, кодирующих фрагменты вариабельной области Ig, можно включать в геном нитевидного бактериофага, такого как M13 или его вариант, в рамке считывания с последовательностью, кодирующей фаговый оболочечный белок. Слитый белок может представлять собой слияние оболочечного белка с доменом вариабельной области лёгкой цепи и/или с доменом вариабельной области тяжёлой цепи. Согласно некоторым вариантам изобретения Fab фрагменты иммуноглобулина могут также визуализировать на фаговой частице (см., например, патент США № 5698426).

Библиотеки для экспрессии кДНК тяжёлой и лёгкой цепей иммуноглобулина можно также получать в фаге лямбда, например, используя векторы λ JmmunoZapTM(H) и λ ImmunoZapTM(L) (Stratagene, La Jolla, California). Коротко говоря, мРНК выделяют из популяции В-клеток и используют для создания библиотек экспрессии кДНК тяжёлой и лёгкой цепи иммуноглобулина в векторах λ JmmunoZapTM(H) и λ JmmunoZapTM(L). Эти векторы можно подвергнуть скринингу индивидуально или коэкспрессировать с образованием Fab фрагментов или антител (см. Huse et al., *supra*; см. также Sastry et al., *supra*). Позитивные бляшки можно затем превратить в нелитическую плазмиду, которая способствует высокоуровневой экспрессии фрагментов моноклонального антитела при использовании *E. coli*.

В одном варианте изобретения в гибридоме вариабельные области гена, кодирующего представляющее интерес моноклональное антитело, амплифицируются с применением нуклеотидных праймеров.

Эти праймеры может синтезировать рядовой специалист в данной области техники или их можно получить из доступных промышленных источников (см., например, Stratagene (La Jolla, California)), эта фирма продаёт праймеры для мышиных и человеческих вариабельных областей, включая, среди других, праймеры для областей $V_{H\alpha}$, $V_{H\beta}$, $V_{H\gamma}$, $V_{H\delta}$, C_{H1} , V_L и C_L). Эти праймеры можно использовать для амплификации вариабельных областей тяжёлой или лёгкой цепи, которые можно вставить в векторы, такие как ImmunoZAP™H или ImmunoZAP™L (Stratagene) соответственно. Эти векторы можно затем ввести в системы экспрессии *E. coli*, дрожжей или млекопитающих. Этими методами можно получать большие количества одноцепочечного белка, содержащего слияние доменов V_H и V_L (см. Bird et al., Science 242: 423-426, 1988).

Как только клетки, производящие антитела по изобретению, получены любым из вышеуказанных методов иммунизации и др., гены специфических антител можно клонировать, выделяя и амплифицируя ДНК и мРНК из них стандартными методами по данному описанию. Полученные при их использовании антитела можно секвенировать и идентифицировать CDR, и ДНК, кодирующие области CDR, можно обрабатывать, как описано ранее, получая другие антитела по изобретению.

Антигенсвязывающие белки по настоящему изобретению предпочтительно модулируют TSLP активность в одном из клеточных анализов по данному описанию, и/или в *in vivo* анализе по данному описанию, и/или перекрёстно блокируют связывание одного или более антител, представленных в данной заявке, и/или перекрёстно блокируются от связывания TSLP одним из антител, описанных в данной заявке. Особенно применимы антигенсвязывающие белки, которые перекрёстно конкурируют с типичным антителом по данному описанию, т.е. перекрёстно блокируют связывание одного из типичных антител, представленных в данной заявке, и перекрёстно блокируются от связывания TSLP одним из типичных антител, описанных в данной заявке. Соответственно, такие связывающие агенты можно идентифицировать, используя анализы по данному описанию.

В некоторых вариантах изобретения антитела получают, сначала идентифицируя антитела, которые связываются с TSLP и/или нейтрализуют в клеточных анализах по данному описанию, и/или перекрёстно блокируют антитела, представленные в данной заявке, и/или перекрёстно блокируются от связывания TSLP одним из антител, описанных в данной заявке. Области CDR этих антител используют затем для вставки (инсерции) в подходящие биосовместимые каркасы с целью получения антигенсвязывающих белков. Не-CDR участок связывающего агента может состоять из аминокислот или может представлять собой небелковую молекулу. Анализы по данному описанию позволяют охарактеризовать связывающие агенты. Предпочтительно, связывающие агенты по настоящему изобретению представляют собой антитела по данному описанию.

Антигенсвязывающие белки по настоящему изобретению включают антигенсвязывающие белки, которые связываются с тем же самым эпитопом, что и типичное антитело по данному описанию. Как обсуждается в примере 9, эпитопы могут быть структурными или функциональными. Структурные эпитопы можно представить как участок (пэтч) мишени, который охватывается антителом. Функциональные эпитопы представляют собой подкласс (субпопуляцию) структурных эпитопов и содержат те остатки, которые непосредственно вносят вклад в аффинность взаимодействия (например, водородные связи, ионные взаимодействия). Одним из методов определения эпитопа антитела является использование мутационного сканирования в молекуле-мишени, количественное определение действия мутации на связывание. С учётом трехмерной структуры связывающей области антитела мутации в эпитопе могут понижать или повышать аффинность связывания антитела по мутантной мишени.

Антигенсвязывающие белки можно определять по их эпитопам. Как показано в табл. 6, хотя все антитела могут связываться с TSLP, на них по-разному влияет мутация некоторых остатков в TSLP, показатель того, что их соответствующие эпитопы не полностью перекрываются. Предпочтительные антигенсвязывающие белки включают такие антигенсвязывающие белки, которые имеют, по меньшей мере, общий участок структурного эпитопа эталонного антитела по данному описанию.

Например, предпочтительный антигенсвязывающий белок представляет собой такой антигенсвязывающий белок, который имеет, по меньшей мере, общий участок того же структурного эпитопа, что и A2. Это подтверждает повышение аффинности связывания по сравнению с к аффинностью дикого типа TSLP в случае, когда TSLP содержит мутацию K67E, K97E, K98E, R100E, K101E или K103E. Это может также подтвердить понижение аффинности связывания по сравнению с аффинностью к дикого типа TSLP в случае, когда TSLP содержит мутацию K21E, T25R, S28R, S64R или K73E. Хотя на антигенсвязывающий белок и A2 могут оказывать аналогичное влияние одни мутации, а не другие, чем большая идентичность существует между реакцией антигенсвязывающего белка и A2 на мутации некоторых остатков TSLP, тем больше общего между структурным эпитопом антигенсвязывающего белка и эталонного антитела.

Другим предпочтительным антигенсвязывающим белком является такой антигенсвязывающий белок, который имеет, по меньшей мере, общий участок того же структурного эпитопа, что и A4. Это подтверждает повышение аффинности связывания по сравнению с аффинностью к дикого типа TSLP в случае, когда TSLP содержит мутацию K97E, K98E, R100E, K101E или K103E. Это может также подтвердить понижение аффинности связывания по сравнению с аффинностью к дикого типа TSLP в случае,

когда TSLP содержит мутацию K10E, A14R, K21E, D22R, K73E, K75E или A76R.

Другим предпочтительным антигенсвязывающим белком является такой антигенсвязывающий белок, который имеет, по меньшей мере, общий участок того же структурного эпитопа, что и A5. Это подтверждает понижение аффинности связывания по сравнению с аффинностью к дикого типа TSLP в случае, когда TSLP содержит мутацию K12E, D22R, S40R, R122E, N124E, R125E или K129E.

Другим предпочтительным антигенсвязывающим белком является такой антигенсвязывающий белок, который имеет, по меньшей мере, общий участок того же структурного эпитопа, что и A6. Это подтверждает понижение аффинности связывания по сравнению с аффинностью к дикого типа TSLP в случае, когда TSLP содержит мутацию S40R, S42R, H46R, R122E или K129E.

Другим предпочтительным антигенсвязывающим белком является такой антигенсвязывающий белок, который имеет, по меньшей мере, общий участок того же структурного эпитопа, что и A7. Это подтверждает повышение аффинности связывания по сравнению с аффинностью к дикого типа TSLP в случае, когда TSLP содержит мутацию K101E. Это может быть также подтверждено понижением аффинности связывания по сравнению с аффинностью к дикого типа TSLP в случае, когда TSLP содержит мутацию D2R, T4R, D7R, S42R, H46R, T49R, E50R, Q112R, R122E, R125E или K129E.

Другим предпочтительным антигенсвязывающим белком является такой антигенсвязывающий белок, который имеет, по меньшей мере, общий участок того же структурного эпитопа, что и A10. Это подтверждает повышение аффинности связывания по сравнению с аффинностью к дикого типа TSLP в случае, когда TSLP содержит мутацию K97E, K98E, R100E, K101E или K103E. Это может быть также подтверждено понижением аффинности связывания по сравнению с аффинностью к дикого типа TSLP в случае, когда TSLP содержит мутацию N5R, S17R, T18R, K21E, D22R, T25R, T33R, H46R, A63R, S64R, A66R, E68R, K73E, K75E, A76R, A92R, T93R, Q94R или A95R.

Другим предпочтительным антигенсвязывающим белком является такой антигенсвязывающий белок, который имеет, по меньшей мере, общий участок того же структурного эпитопа, что и A21. Это подтверждает повышение аффинности связывания по сравнению с аффинностью к дикого типа TSLP в случае, когда TSLP содержит мутацию K97E, K98E, R100E, K101E или K103E. Это может быть также подтверждено понижением аффинности связывания по сравнению с аффинностью к дикого типа TSLP в случае, когда TSLP содержит мутацию K21E, K21R, D22R, T25R, T33R, S64R, K73E, K75E, E111R или S114R.

Другим предпочтительным антигенсвязывающим белком является такой антигенсвязывающий белок, который имеет, по меньшей мере, общий участок того же структурного эпитопа, что и A23. Это подтверждает повышение аффинности связывания по сравнению с аффинностью к дикого типа TSLP в случае, когда TSLP содержит мутацию K67E, K97E, K98E, R100E, K101E или K103E. Это может быть также подтверждено понижением аффинности связывания по сравнению с аффинностью к дикого типа TSLP в случае, когда TSLP содержит мутацию E9R, K10E, K12E, A13R, S17R, S20R, K21E, K21R, K73E, K75E, N124E или R125E.

Другим предпочтительным антигенсвязывающим белком является такой антигенсвязывающий белок, который имеет, по меньшей мере, общий участок того же структурного эпитопа, что и A26. Это подтверждает повышение аффинности связывания по сравнению с аффинностью к дикого типа TSLP в случае, когда TSLP содержит мутацию K97E, K98E, R100E, K101E или K103E. Это может быть также подтверждено понижением аффинности связывания по сравнению с аффинностью к дикого типа TSLP в случае, когда TSLP содержит мутацию A14R, K21E, D22R, A63R, S64R, K67E, K73E, A76R, A92R или A95R.

Сравнение мутаций, которые влияют на связывание антитела, наводит на мысль, что некоторые остатки TSLP стремятся разделить способность ("стать частью" способности) антител связывать TSLP и блокировать TSLP активность. Такие остатки включают K21, D22, K73 и K129. Таким образом, предпочтительные антигенсвязывающие белки включают такие антигенсвязывающие белки, которые обладают повышенной аффинностью к дикого типа TSLP, чем к TSLP, содержащие мутацию K21E, которые обладают повышенной аффинностью к дикого типа TSLP, чем к TSLP, содержащие мутацию D21R, которые обладают повышенной аффинностью к дикого типа TSLP, чем к TSLP, содержащие мутацию K73E, и которые обладают повышенной аффинностью к дикого типа TSLP, чем к TSLP, содержащие мутацию K129E.

Помимо этого, многие антигенсвязывающие белки по данному описанию имеют общий характерный признак, а именно их аффинность к TSLP повышается, когда участок (пэтч) основных аминокислот в положениях 97-103 заменяется на кислые аминокислоты.

Нуклеиновые кислоты

В одном аспекте настояще изобретение включает выделенные нуклеотидные молекулы. Нуклеиновые кислоты включают, например, полинуклеотиды, которые кодируют целый антигенсвязывающий белок или его часть, например одну или обе цепи антитела по изобретению, или его фрагмент, производное, мутеин или вариант, полинуклеотиды, достаточные для применения в качестве гибридизационных зондов, PCR праймеров или секвенирующих праймеров для идентификации, анализа, мутации или амплификации полинуклеотида, кодирующего полипептид, антисмыловые нуклеиновые кислоты для ин-

гибирования экспрессии полинуклеотида и последовательности, комплементарные вышеуказанным. Они могут иметь в длину, 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 и/или могут содержать одну или более дополнительных последовательностей, например регуляторные последовательности, и/или могут быть частью большей по размеру нукleinовой кислоты, например вектора. Нукleinовые кислоты могут быть однонитевыми или двухнитевыми и могут содержать РНК и/или ДНК нуклеотиды и их искусственные варианты (например, пептиднукleinовые кислоты).

Нукleinовые кислоты, кодирующие полипептиды антител (например, тяжёлую или лёгкую цепь, только вариабельный домен или полноразмерные), можно выделять из В-клеток мышей, иммунизированных TSLP-антителом. Нукleinовые кислоты можно выделять обычными методами, такими как полимеразная цепная реакция (ПЦР, PCR).

Нуклеотидные последовательности, кодирующие вариабельные области тяжёлой и лёгкой цепей, показаны выше. Специалист в данной области техники понимает, что, вследствие вырожденности генетического кода, каждая из полипептидных последовательностей по данному описанию кодируется большим числом других нуклеотидных последовательностей. Настоящее изобретение включает каждую вырожденную нуклеотидную последовательность, кодирующую каждый антигенсвязывающий белок по изобретению.

Помимо этого, изобретение включает нукleinовые кислоты, которые гибридизуются с другими нукleinовыми кислотами (например, нукleinовыми кислотами, содержащими любую нуклеотидную последовательность из А1-А27) в конкретных условиях гибридизации. Методы гибридизации нуклеотидов общеизвестны в уровне техники (см., например, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY. (1989), 6.3.1-6.3.6). В умеренно жёстких условиях гибридизации по данному описанию используют раствор для предварительной отмычки, содержащий 5X хлорид натрия/цитрат натрия (SSC), 0.5% SDS, 1.0 mM EDTA (pH 8.0), буфер для гибридизации, содержащий около 50% формамида, 6X SSC и температуру гибридизации 55°C (или другие аналогичные растворы для гибридизации, такие как раствор, содержащий около 50% формамида, температуру гибридизации 42°C), и условия отмычки 60°C, в 0.5X SSC, 0.1% SDS. Гибридизацию в жёстких условиях проводят в 6X SSC при 45°C с последующей одной или более отмырок в 0.1 X SSC, 0.2% SDS при 68°C. Кроме того, специалист в данной области техники может изменять условия гибридизации и/или отмычки, чтобы повысить или понизить жёсткость гибридизации таким образом, чтобы обычно оставались гибридизованными друг с другом нукleinовые кислоты, содержащие нуклеотидные последовательности, которые по меньшей мере на 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 98 или 99% идентичны друг другу. Основные показатели, влияющие на выбор условий гибридизации и являющиеся руководством для подбора подходящих условий, представлены, например, в Sambrook, Fritsch, and Maniatis (1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., chapters 9 and 11; и Current Protocols in Molecular Biology, 1995, Ausubel et al., eds., John Wiley & Sons, sections 2.10 и 6.3-6.4), и их могут легко определить рядовые специалисты в данной области техники на основании длины и/или основного состава ДНК.

Изменения в нукleinовую кислоту можно вводить с помощью мутации, тем самым вводя изменения в аминокислотную последовательность полипептида (например, антигенсвязывающего белка), который она кодирует. Мутации можно вводить любым методом, известным в уровне техники. В одном варианте изобретения изменяют один или более конкретных аминокислотных остатков, используя, например, протокол сайт-направленного мутагенеза. В другом варианте изобретения один или более случайно выбранных остатков изменяют, используя, например, протокол случайного мутагенеза. Каким бы способом ни был получен мутантный полипептид, его можно экспрессировать и подвергнуть скринингу на заданное свойство.

Мутации можно вводить в нукleinовую кислоту, не вызывая значительного изменения биологической активности полипептида, который она кодирует. Например, можно сделать нуклеотидные замены, ведущие к аминокислотным заменам в заменимых аминокислотных остатках. В одном варианте изобретения нуклеотидная последовательность, предусмотренная в данном описании для А1-А27, или заданный её фрагмент, вариант или её производное, мутируют таким образом, что она кодирует аминокислотную последовательность, содержащую одну или более делеций или замен аминокислотных остатков, которые показаны в данном описании для А1-А27 как остатки, по которым отличаются две или более последовательностей. В другом варианте изобретения в результате мутагенеза вводят аминокислоту (инсерцию), связанную с одним или более аминокислотных остатков, показанных в данном описании для А1-А27 как остатки, по которым отличаются две или более последовательностей. Или же в нукleinовую кислоту можно вводить одну или более мутаций, которые селективно изменяют биологическую активность (например, связывание с TSLP) полипептида, который эта кислота кодирует. Например, мутация может количественно или качественно изменять биологическую активность. Примеры количественных изменений включают повышение, снижение или исключение активности. Примеры качественных изменений включают изменение специфичности к антигену антигенсвязывающего белка.

В другом аспекте настоящее изобретение включает нуклеотидные молекулы, пригодные для применения в качестве праймеров или гибридизационных зондов для обнаружения нуклеотидных последо-

вательностей по изобретению. Нуклеотидная молекула по изобретению может содержать только участок нуклеотидной последовательности, кодирующей полноразмерный полипептид по изобретению, например, фрагмент, который можно использовать в качестве зонда или праймера или фрагмента, кодирующего активный участок (например, TSLP-связывающий участок) полипептида по изобретению.

Зонды на основе последовательности нукleinовой кислоты по изобретению можно использовать для детекции нукleinовой кислоты или сходных нукleinовых кислот, например, транскриптов, кодирующих полипептид по изобретению. Зонд может содержать метку, например, радиоизотоп, флуоресцентное соединение, фермент или кофактор фермента. Такие зонды можно применять для идентификации клетки, которая экспрессирует полипептид.

В другом аспекте настоящее изобретение включает векторы, содержащие нукleinовую кислоту, кодирующую полипептид по изобретению или его участок. Примеры векторов включают, но без ограничения, плазмида, вирусные векторы, неэпсомные векторы млекопитающих и экспрессирующие векторы (векторы экспрессии, экспрессионные векторы), например, рекомбинантные экспрессирующие векторы (для экспрессии).

Рекомбинантные экспрессирующие векторы по изобретению могут содержать нукleinовую кислоту по изобретению в форме, подходящей для экспрессии нукleinовой кислоты в клетке-хозяине. Рекомбинантные экспрессирующие векторы включают одну или более регуляторных последовательностей, выбранных с учётом клеток-хозяев, применяемых для экспрессии, которые функционально связаны с экспрессируемой нуклеотидной последовательностью. Регуляторные последовательности включают такие последовательности, которые управляют конститутивной экспрессией нуклеотидной последовательности в клетках-хозяевах многих типов (например, энхансер раннего гена SV40, промотор вируса саркомы Рауса и промотор цитомегаловируса), последовательности, которые управляют экспрессией нуклеотидной последовательности только в определённых клетках-хозяевах (например, тканеспецифические регуляторные последовательности, см. Voss et al., 1986, Trends Biochem. Sci. 11: 287, Maniatis et al., 1987, Science 236: 1237, вводимые ссылкой в данное описание во всей полноте), и последовательности, которые управляют индуцибелной экспрессией нуклеотидной последовательности в ответ на конкретное лечение или состояние (например, промотор металлотионина в клетках млекопитающих и tet-реактивный и/или стрептомицин-реактивный промотор как в прокариотических, так и в эукариотических системах (см. id)). Специалисты в данной области техники понимают, что дизайн экспрессирующего вектора может зависеть от таких факторов, как выбор клетки-хозяина, которую следует трансформировать, уровня экспрессии заданного белка и т.д. Экспрессирующие векторы по изобретению можно вводить в клетку-хозяина, чтобы тем самым продуцировать белки или пептиды, включая слитые белки или пептиды, кодированные нукleinовыми кислотами по данному описанию.

В другом аспекте настоящее изобретение включает клетки-хозяева, в которые введён рекомбинантный экспрессирующий вектор по изобретению. Клетка-хозяин может представлять собой любую прокариотическую клетку (например, *E. coli*) или эукариотическую клетку (например, клетки дрожжей, насекомых или млекопитающих (например, СНО клетки)). Векторную ДНК можно вводить в прокариотические или эукариотические клетки обычными методами трансформации или трансфекции. Для стабильной трансфекции клеток млекопитающих известно, что, в зависимости от используемого экспрессирующего вектора и метода трансфекции, только малая часть клеток может интегрировать чужеродную ДНК в свой геном. Чтобы идентифицировать и отобрать эти "интегранты", наряду с геном, представляющим интерес, в клетку-хозяина вводят ген, который кодирует селективный маркер (например, резистентности к антибиотикам). Предпочтительные селективные маркеры включают такие селективные маркеры, которые придают устойчивость к лекарствам, таким как G418, гигромицин и метотрексат. Клетки, стабильно трансформированные введённой нукleinовой кислотой, можно идентифицировать, среди прочих методов, селекцией на устойчивость к лекарствам (например, клетки, которые включают селективный маркерный ген, выживают, тогда как другие клетки гибнут).

Показания

TSLP участвует в стимуляции различных воспалительных расстройств, в частности аллергических воспалительных расстройств. Применяемый в данном описании термин "аллергическое воспаление" относится к проявлениям иммунологических реакций, связанных с иммуноглобулином Е (IgE). (Manual of Allergy and Immunology. Chapter 2, Alvin M. Sanico, Bruce S. Bochner and Sarbit S. Saini, Adelman et al., ed., Lippincott, Williams, Wilkins, Philadelphia, PA (2002)). Аллергическое воспаление по данному описанию характеризуется обычно инфильтрацией в поражённые ткани типа 2 хелперных Т клеток (Th2 клеток)_*(Kay, supra)*. Аллергическое воспаление включает воспалительные заболевания лёгких, такие как аллергический риносинусит, астма, аллергический конъюнктивит, помимо воспалительных состояний кожи, таких как атопический дерматит (Manual of Allergy and Immunology, supra). Выражение "TSLP-связанное аллергическое воспаление" по данному описанию относится к аллергическому воспалительному состоянию, при котором активируется или иным образом участвует TSLP.

Аллергическая астма является хроническим воспалительным расстройством дыхательных путей, характеризующимся эозинофилией, высокими уровнями IgE и активацией тучных клеток в дыхательных путях, что приводит к гиперреактивности, эпителиальному поражению и гиперсекреции слизи в дыха-

тельных путях (Wills-Karp M. Ann. Rev. Immunol. 17: 255-281 (1999). Manual of Allergy and Immunology, supra). Исследования показали, что хроническое воспаление различной степени присутствует в дыхательных путях всех астматиков, даже в бессимптомные периоды. У чувствительных индивидуумов это воспаление вызывает рецидивирующие эпизоды свистящего дыхания, одышки, стеснения в груди и кашля. (Manual of Allergy and Immunology, supra).

Атопический дерматит является хроническим зудящим воспалительным кожным заболеванием, характеризующимся кожными поражениями, отличающимся повышенным сывороточным общим уровнем IgE, эозинофилией и повышенным высвобождением гистамина из базофилов и тучных клеток. У людей, страдающих атопическим дерматитом, наблюдаются ненормально повышенные Т_H2 реакции, и полагают, что стимулирование поражений при атопическом дерматите опосредуется ранней кожной инфильтрацией Т_H2 лимфоцитами, высвобождающими высокие уровни IL-4, IL-5 и IL-13 (Leung, J. Allergy Clin Immunol 105: 860-76 (2000)). Связь между TSLP и другими воспалительными цитокинами описана в патентной заявке США 11/205904, опубликована под номером 2006/0039910, вводимой в данное описание в качестве ссылки.

Сообщалось, что экспрессия человеческого TSLP, обнаруживаемая с помощью *in situ* гибридизации, повышена в дыхательных путях астматиков в соответствии с тяжестью заболевания (Ying et al., J. Immunology 174: 8183-8190 (2005)). Анализ уровней мРНК TSLP в легочных образцах больных астмой показывает повышенную экспрессию TSLP по сравнению с контрольными образцами. Кроме того, уровни белка TSLP являются детектируемыми в концентрированном бронхоальвеолярном лаваже (BAL) больных астмой, пациентов с легочным трансплантатом и пациентов с муковисцидозом. Недавно обнаружено, что высвобождение TSLP является реакцией на микробы, травму, так же как воспаление, и активирует тучные клетки (Allakhverdi et al., J Exp. Med 20492: 253-258 (2007)).

Показано, что человеческий белок TSLP коррелирует с заболеванием в бронхиальной слизи и жидкости BAL больных умеренной/тяжелой астмой и COPD (Ying et al., J Immunol 181(4): 2790-8 (2008)).

Сверхэкспрессия TSLP в легких трансгенных мышей приводит к астматоподобному воспалению дыхательных путей (Zhou et al., Nat. Immunol 10: 1047-1053 (2005)). Помимо этого сообщалось, что у дефицитных по TSLPR мышей не удалось вызвать астму на модели OVA-астмы, это показывает, что для развития астмы у модели воспаления дыхательных путей требуется TSLP (Zhou et al., supra, Carpino et al., Mol. Cell Biol. 24: 2584-2592 (2004)).

Помимо астмы повышенные уровни TSLP белка и мРНК найдены в пораженной коже больных атопическим дерматитом (AD) и в воспаленных эпителиальных клетках нёбных миндалин (Soumelis et al., Nature Immunol: 3 (7): 673-680 (2002)). Сверхэкспрессия TSLP в коже трансгенных мышей приводит к AD-подобному фенотипу (Yoo et al., J Exp Med 202: 541-549 (2005)).

Следовательно, антагонисты TSLP, конкретно, TSLP-антитела связывающие белки и антитела по настоящей заявке применимы в качестве терапевтического лекарственного средства для лечения аллергического воспаления, в частности астмы и атопического дерматита.

Помимо этого, антагонисты TSLP, конкретно, TSLP-антитела связывающие белки и антитела по настоящему раскрытию применимы для лечения фиброзных расстройств. Было показано, что TSLP принимает участие в стимулировании фиброзных расстройств, как описано в патентной заявке регистрационный номер 11/344379. Найдено, что TSLP индуцирует аккумуляцию фибробластов и отложение коллагена у животных. Инъекция мышам мышного TSLP, например интранадермально, приводит к фиброзу в подкожном слое мышьей, характеризующемуся пролиферацией фибробластов и отложением коллагена. Противодействие TSLP активности вызывает предупреждение или снижение пролиферации фибробластов и отложения коллагена в ткани.

Термин "фибропролиферативное заболевание" или "фиброзное расстройство или заболевание" по данному описанию относится к состояниям, включающим фиброз одной или более тканей. Термин "фиброз" по данному описанию относится к образованию волокнистой ткани скорее в качестве результата восстановительного или реактивного процесса, нежели в качестве нормальной составляющей органа или ткани. Фиброз характеризуется аккумуляцией фибробластов и отложением коллагена, превышающими нормальное отложение в любой конкретной ткани. Термин "фиброз" по данному описанию применяется как синоним выражения "аккумуляция фибробластов и отложение коллагена". Фибробlastы представляют собой клетки соединительной ткани, которые распределены в соединительной ткани по всему организму. Фибробlastы секретируют гибкий внеклеточный матрикс, соединяющий тип I и/или типа III коллаген. В ответ на поражение ткани соседние фибробlastы мигрируют в рану, пролиферируют и продуцируют большие количества коллагенового внеклеточного матрикса. Коллаген представляет собой волокнистый белок, обогащенный глицином и пролином, который является основным компонентом внеклеточного матрикса и соединительной ткани, хряща и кости. Молекулы коллагена представляют собой трёхнитевые спиральные структуры, называемые α -цепями, извивающиеся одна вокруг другой в виде нитевидной спирали. Коллаген существует в виде нескольких форм или типов; из них тип I, самый обычный, находится в коже, сухожилиях и костях; а тип III находится в коже, кровеносных сосудах и внутренних органах.

Фиброзные расстройства включают, но без ограничения, системную и локальную склеродерию,

келоиды и гипертрофические рубцы, атеросклероз, рестеноз, воспаление лёгкого и лёгочный фиброз, идиопатический лёгочный фиброз, цирроз печени, фиброз в результате инфицирования хроническим гепатитом В или С, заболевание почек, заболевание сердца в результате рубцевания ткани и глазные заболевания, такие как дегенерация жёлтого пятна и ретинопатия сетчатки и поражение стекловидного тела. Другие фиброзные заболевания включают фиброз, вызванный химиотерапевтическими лекарствами, облучением, поражения и ожоги.

Склеродермия представляет собой фиброзное расстройство, характеризующееся утолщением и уплотнением кожи, вызванным сверхпродуцированием нового коллагена фибробластами в коже и других органах. Склеродермия может возникать как местное или системное заболевание. Системная склеродермия может поражать ряд органов. Системный склероз характеризуется образованием гиалинизированной и уплотнённой коллагеновой волокнистой ткани с уплотнением кожи и сращиванием с подлежащими тканями, особенно рук и лица. Заболевание может также характеризоваться дисфагией вследствие утраты перистальтики и подслизистого фиброза пищевода, одышкой вследствие лёгочного фиброза, миокардиального фиброза, и сосудистыми изменениями в почках (Stedman's Medical Dictionary, 26th Edition, Williams & Wilkins, 1995)). Лёгочный фиброз поражает от 30 до 70% больных склеродермии, часто приводя к рестриктивному лёгочному заболеванию (Atoms et al. Cytokine and Growth Factor Rev. 14: 537-550 (2003)). Идиопатический лёгочный фиброз является хроническим прогрессирующим и обычно лёгочным расстройством, которое, как полагают, является следствием хронического воспалительного процесса (Kelly et al., Curr Pharma Design 9: 39-49 (2003)).

Следовательно, TSLP антагонисты, конкретно, TSLP-антитела связывающие белки и антитела по настоящему раскрытию применимы в качестве терапевтического средства для фиброзных заболеваний, включая, но без ограничения, склеродермию, интерстициальное заболевание лёгких, идиопатический лёгочный фиброз, фиброз, вызванный хроническим гепатитом В или С, фиброз, вызванный облучением, и фиброз, возникающий при заживлении ран.

Хотя вышеупомянутые показания являются предпочтительными, другое заболевание, расстройство или состояние может поддаваться лечению антителами связывающими белком или предупреждаться введением его субъекту. Такие заболевания, расстройства и состояния включают, но без ограничения, воспаление, аутоиммунное заболевание, воспаление хряща, фиброзное заболевание и/или разрушение кости, артрит, ревматоидный артрит, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, пауциартикулярный (олигоартикулярный, олигосуставной) ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный ювенильный ревматоидный артрит, системный ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный анкилозирующий спондилит, ювенильный энтеропатический артрит, ювенильный реактивный артрит, ювенильный синдром Рейтера, синдром SEA (синдром серонегативной энзелопатии и артропатии), ювенильный дерматомиозит, ювенильный псориатический артрит, ювенильную склеродермию, ювенильную системную красную волчанку, ювенильный васкулит, пауциартикулярный ревматоидный артрит, полиартикулярный ревматоидный артрит, системные проявления ревматоидного артрита, анкилозирующий спондилит, энтеропатический артрит, реактивный артрит, синдром Рейтера, синдром SEA (синдром серонегативной энзелопатии и артропатии), дерматомиозит, псориатический артрит, склеродермию, системную красную волчанку, васкулит, мие(?)олит, полимие(?)олит, дерматомиоз(?)лит, остеоартрит, нодозный полиартериит, грануломатоз Вегенера, артериит, ревматическую полимиалгию, саркоидоз, склероз, первичный билиарный склероз, склерозирующий холангит, синдром Шегрена, псориаз, бляшечный псориаз, каплевидный псориаз, инверсный ("перевёрнутый") псориаз, пустулезный псориаз, эритродермический псориаз, дерматит, атопический дерматит, атеросклероз, волчанку, болезнь Стилла, системную красную волчанку (SLE), тяжёлую псевдопаралитическую миастению, воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона, язвенный колит, глютеновую болезнь, рассеянный склероз (MS), астму, COPD (хроническое обструктивное заболевание лёгких), болезнь Гийена-Барре, сахарный диабет типа I, болезнь Грейвса, болезнь Аддисона, феномен Рейно, аутоиммунный гепатит, GVHD (трансплантат-противохозяина) и т.п. Конкретные варианты изобретения включают фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество TSLP-антитела связывающего белка.

Термин "лечение" (терапия) охватывает ослабление или предупреждение по меньшей мере одного симптома или другого аспекта расстройства или уменьшение тяжести заболевания и т.п. Антитела связывающие белок не обязательно обеспечивает полное излечение или устраняет каждый симптом или каждое проявление заболевания, чтобы являться конкурентным, приемлемым терапевтическим агентом. Как признано в соответствующей области техники, лекарства, применяемые в качестве терапевтических агентов, могут снижать тяжесть данного болезненного состояния, но не должны устранять каждое проявление заболевания для того, чтобы считаться применимыми терапевтическими агентами. Аналогично, профилактически вводимое лекарственное средство не должно с абсолютной эффективностью предупреждать начало состояния, чтобы считаться приемлемым профилактическим агентом. Просто достаточно ослабления действия заболевания (например, снижение числа или тяжести его симптомов или повышение эффективности другой терапии, или другой благотворный эффект) или уменьшения вероятности того, что заболевание у субъекта может начаться или ухудшиться. Один вариант изобретения относится к способу, включающему введение пациенту антитела связывающего белка в количестве и в течение вре-

мени, достаточных для того, чтобы вызвать продолжительное улучшение по сравнению с базовой линией показателя, который отражает тяжесть конкретного расстройства.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество одного или нескольких антигенсвязывающих белков по изобретению совместно с фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем, солюбилизатором, эмульгатором, консервантом и/или адьювантом. Кроме того, изобретение включает способы лечения пациента путём введения такой фармацевтической композиции. Термин "пациент" ("больной") включает человека или животных.

Фармацевтические композиции, содержащие один или более антигенсвязывающих белков, можно применять для снижения TSLP активности. Фармацевтические композиции, содержащие один или более антигенсвязывающих белков, можно применять при лечении последствий, симптомов и/или патологии, ассоциированных с TSLP активностью. Фармацевтические композиции, содержащие один или более антигенсвязывающих белков, можно применять в методах ингибирования связывания и/или передачи сигнала от TSLP к TSLPR, включающих предоставление антигену TSLP-антigenсвязывающего белка по изобретению.

В некоторых вариантах изобретения приемлемые материалы рецептуры предпочтительно являются нетоксическими для реципиентов в применяемых дозах и концентрациях. В некоторых вариантах изобретения фармацевтическая композиция может содержать материалы рецептуры для модификации, поддержания или сохранения, например, pH, осмолярности, вязкости, прозрачности, цвета, изотоничности, запаха, стерильности, стабильности, скорости растворения или высвобождения, поглощения или проникающей способности композиции. В таких вариантах изобретения подходящие материалы рецептуры включают, но без ограничения, аминокислоты (такие как глицин, глутамин, аспарагин, аргинин или лизин); противомикробные средства; антиоксиданты (такие как аскорбиновая кислота, сульфит натрия или гидросульфит натрия); буферы (такие как боратный, бикарбонатный, Tris-HCl, цитраты, фосфаты или другие органические кислоты); наполнители (такие как маннит или глицин); хелатирующие агенты (такие как этилендиаминетрауксусная кислота (EDTA); комплексообразующие агенты (такие как кофеин, поливинилпирролидон, бета-циклодекстрин или гидроксипропил-бета-циклодекстрин); наполнители; моносахариды; дисахариды; и другие углеводы (такие как глюкоза, сахароза, манноза или декстрины); белки (такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины); красители, вкусовые добавки и разбавители; эмульгаторы; гидрофильные полимеры (такие как поливинилпирролидон); низкомолекулярные полипептиды; солеобразующие противоионы (такие как натрий; консерванты (такие как бензалкония хлорид, бензойная кислота, салициловая кислота, тимеросал, фенетиловый спирт, метилпарамилен, пропилпарамилен, хлоргексидин, сорбиновая кислота или пероксид водорода); растворители (такие как глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль); сахарные спирты (такие как маннит или сорбит); супсендирующие агенты; поверхностно-активные вещества или увлажняющие агенты (такие как плуроникс, ПЭГ, эфиры сорбита, полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат, тритон, трометамин, лецитин, холестерол (холестерин), тиокапал); агенты, повышающие стабильность (такие как сахароза или сорбит); агенты, повышающие тоничность (такие как галогениды щелочных металлов, предпочтительно, хлорид натрия или калия, маннит, сорбит); носители для доставки; разбавители; эксципиенты и/или фармацевтические адьюванты (см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company).

В некоторых вариантах изобретения оптимальную фармацевтическую композицию специалист в данной области техники определяет в зависимости, например, от предполагаемого пути введения, формата доставки и нужной дозы (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, supra). В некоторых вариантах изобретения такие композиции могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость клиренса *in vivo* антигенсвязывающих белков по изобретению. В некоторых вариантах изобретения основной наполнитель и носитель в фармацевтической композиции может быть либо водным, либо неводным по природе. Например, подходящий наполнитель или носитель может представлять собой воду для инъекций, физиологический солевой раствор или спинно-мозговую жидкость, возможно, дополненные другими материалами, общими в композициях для парентерального введения. Нейтральный буферный солевой раствор или солевой раствор в смеси с сывороточным альбумином представляют собой другие типичные наполнители (носители). В конкретных вариантах изобретения фармацевтические композиции содержат Tris буфер с примерным pH 7.0-8.5 или ацетатный буфер с примерным pH 4.0-5.5 и дополнительно включают сорбит или его подходящий заместитель. В некоторых вариантах изобретения можно приготовить композиции TSLP-антigenсвязывающего белка для хранения смешением выбранной композиции с нужной степенью чистоты с дополнительными (по выбору) рецептурными агентами (Remington's Pharmaceutical Sciences, supra) в виде лиофилизированного брикета или водного раствора. Помимо этого, в некоторых вариантах изобретения продукт TSLP-антigenсвязывающего белка можно приготовить в виде лиофилизата, используя подходящие эксципиенты, такие как сахароза.

Фармацевтические композиции по изобретению можно создавать для парентеральной доставки.

Или же композиции можно создавать (подбирать) для ингаляции или для доставки через желудочный тракт, например перорально. Компоненты рецептуры присутствуют предпочтительно в концентрациях, которые приемлемы для участка введения. В некоторых вариантах изобретения для поддержания физиологического, или немного ниже, значения pH композиции, обычно в интервале, примерно, от 5 до 8, применяются буферы. Включая значения примерно 5.1, примерно 5.2, примерно 5.3, примерно 5.4, примерно 5.5, примерно 5.6, примерно 5.7, примерно 5.8, примерно 5.9, примерно 6.0, примерно 6.1, примерно 6.2, примерно 6.3, примерно 6.4, примерно 6.5, примерно 6.6, примерно 6.7, примерно 6.8, примерно 6.9, примерно 7.0, примерно 7.1, примерно 7.2, примерно 7.3, примерно 7.4, примерно 7.5, примерно 7.6, примерно 7.7, примерно 7.8, примерно 7.9, примерно 8.0.

Если предполагается парентеральное введение, терапевтические композиции для применения в данном изобретении могут создаваться в виде апирогенного, парентерально приемлемого водного раствора, содержащего заданный TSLP-антителенсвязывающий белок в фармацевтически приемлемом носителе. Особенno пригодным носителем для парентеральной инъекции является стерильная дистиллированная вода, в которой TSLP-антителенсвязывающий белок готовят в виде стерильного изотонического раствора, соответствующим образом консервируется (сохраняется). В некоторых вариантах изобретения препарат может включать рецептуру заданной молекулы с агентом, таким как инъецируемые микросфераы, биоразрушаемые частицы, полимерные соединения (такие как полимолочная кислота или полигликолевая кислота), гранулы или липосомы, способные обеспечить контролируемое или пролонгированное высвобождение продукта, который можно доставлять с помощью депо-инъекции. В некоторых вариантах изобретения можно применять также гиалуроновую кислоту, промотирующую продолжительное пребывание в кровотоке. В некоторых вариантах изобретения для введения заданного антигенсвязывающего белка можно применять имплантируемые средства (устройства) доставки лекарства.

Фармацевтические композиции по изобретению можно приготовить для ингаляции. В этих вариантах изобретения TSLP-антителенсвязывающий белок предпочтительно готовят в виде сухого порошка для ингаляции. В конкретных вариантах изобретения растворы TSLP-антителенсвязывающего белка для ингаляции можно также готовить с газом-вытеснителем для аэрозольной доставки. В некоторых вариантах изобретения могут распыляться растворы. Введение через лёгкие и методы приготовления препаратов для такого введения дополнительно описаны в международной патентной заявке № PCT/US 94/001875, которая вводится ссылкой и описывает доставку в лёгкие модифицированных химическими методами белков.

Также предполагается, что рецептуры можно вводить перорально. TSLP-антителенсвязывающие белки, которые вводятся таким способом, можно приготовить с носителями, обычно применяемыми при приготовлении твёрдых лекарственных форм, таких как таблетки и капсулы. В некоторых вариантах изобретения можно приготовить такую капсулу, чтобы активная часть препарата высвобождалась в желудочно-кишечном тракте в такой момент, когда биодоступность максимальна, а пресистемное расщепление минимально. Для того чтобы способствовать всасыванию TSLP-антителенсвязывающего белка, можно включать дополнительные агенты. Можно также применять разбавители, вкусовые и ароматизирующие вещества, низкоплавкие воски, растительные масла, смазки, суспендирующие агенты, агенты, способствующие распаду таблеток и связующие.

Фармацевтическую композицию по изобретению предпочтительно готовят таким образом, чтобы она содержала эффективное количество одного или нескольких TSLP-антителенсвязывающих белков в смеси с нетоксическими эксципиентами, которые пригодны для изготовления таблеток. Растворяя таблетки в стерильной воде или другом подходящем носителе, можно приготовить растворы в виде стандартной дозы.

Подходящие эксципиенты включают, но без ограничения, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат или бикарбонат натрия, лактоза или фосфат кальция; или связующие, такие как крахмал, желатин или аравийская камедь; или смазки, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк.

Дополнительные фармацевтические композиции очевидны для специалистов в данной области техники, в том числе рецептуры, включающие TSLP-антителенсвязывающие белки в препаратах с контролируемой или пролонгированной доставкой. Методы приготовления различных средств для пролонгированной или контролируемой доставки, таких как липосомные носители, биоразрушаемые частицы или пористые гранулы или депо-инъекции, также известны специалистам в данной области техники (см., например, международную патентную заявку № PCT/US 93/00829, вводимую ссылкой, в которой описывается контролируемое высвобождение пористых полимерных микрочастиц для доставки фармацевтических композиций).

Препараты с пролонгированным высвобождением могут включать полупроницаемые полимерные матрицы в виде имеющих определённую форму изделий, таких как плёнки, микрокапсулы. Матрицы с пролонгированным высвобождением могут включать сложные полизэфиры, гидрогели, полилактиды (раскрываемые в патенте США № 3773919 и опубликованной европейской патентной заявке № EP 058481, каждый из этих материалов вводится в данное описание в качестве 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), сополимеры этилена и винилацетата (Langer et al., 1981, supra) или поли-D(-)-3-гидроксимасляную кислоту (опубликованная европейская патентная заявка № EP 133988).

Композиции с пролонгированным высвобождением могут также включать липосомы, которые можно приготовить любым из методов, известных в уровне техники (см., например, Eppstein et al., 1985, Proc. Natl Acad. Sci U.S.A. 82:3688-3692; опубликованные Европейские патентные заявки № EP 036676; EP 088046 и EP 143949, вводимые в качестве ссылки).

Фармацевтические композиции, применяемые для *in vivo* введения, обычно выпускаются в виде стерильных препаратов. Стерилизацию можно осуществлять фильтрацией через стерильные фильтрационные мембранны. Если композиция является лиофилизированной, стерилизацию этим методом можно проводить либо до, либо после лиофилизации и восстановления (реконституции). Композиции для парентерального введения могут храниться в лиофилизированном виде или в растворе. Обычно парентеральные композиции помещают в контейнер, имеющий стерильное входное отверстие, например пакет или виалу с раствором для внутривенного введения с пробкой, которую способна проколоть гиподермическая игла для инъекций.

Аспекты изобретения включают "самобуферизующиеся" рецептуры TSLP-антителенсвязывающих белков, которые можно использовать в качестве фармацевтических композиций, как описано в международной патентной заявке WO 0613818 1A2 (PCT/US 2006/022599), вводимой ссылкой в данное описание во всей полноте. Один вариант изобретения включает самобуферизующиеся рецептуры TSLP-антителенсвязывающего белка, содержащие TSLP-антителенсвязывающий белок с общей концентрацией соли менее 150 mM.

Терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, содержащей TSLP-антителенсвязывающий белок, зависит, например, от терапевтического контекста и целей. Специалист в данной области техники понимает, что подходящие для лечения уровни доз меняются в зависимости, частично, от доставляемой молекулы, показания, по которому применяется TSLP-антителенсвязывающий белок, пути введения и габаритов (вес тела, площадь поверхности тела или размер органа) и/или состояния (возраста и общего состояния здоровья) пациента.

В некоторых вариантах изобретения лечащий врач может титровать дозу и модифицировать путь введения, чтобы добиться оптимального терапевтического эффекта. Типичная доза может быть в примерном интервале от 0.1 мкг/кг до 30 мг/кг или более в зависимости от вышеуказанных факторов. В специфических вариантах изобретения интервал доз может составлять примерно от 0.1 мкг/кг примерно до 30 мг/кг, необязательно, примерно от 1 мкг/кг до 30 мг/кг или примерно от 10 мкг/кг до 5 мг/кг.

Частота введения доз зависит от фармакокинетических показателей конкретного TSLP-антителенсвязывающего белка в используемой рецептуре. Обычно лечащий врач вводит композицию до тех пор, пока не достигнет дозы, которая даёт нужный эффект. Следовательно, композицию можно вводить в виде однократной дозы, или в виде двух или более доз (которые могут содержать или могут не содержать то же самое количество заданной молекулы) во времени, или в виде непрерывной инфузии с помощью имплантированного устройства или катетера. Дополнительное уточнение подходящей дозы обычно проводит рядовой специалист в данной области техники, и это входит в круг обычно выполняемых им задач.

Подходящие дозировки можно устанавливать, используя соответствующие данные зависимости доза-эффект. В некоторых вариантах изобретения антителенсвязывающие белки по изобретению можно вводить пациентам в течение продолжительного периода времени. Длительное введение антителенсвязывающего белка по изобретению сводит к минимуму побочную иммунную или аллергическую реакцию, ассоциированную с антителенсвязывающими белками, которые не являются полностью человеческими, например, антителом, специфическим к человеческому антигену, у отличного от человека животного, например, не полностью человеческим антителом или нечеловеческим антителом, продуцирующимся в отличного от человека видах.

Путь введения фармацевтической композиции находится в соответствии с известными методами, например перорально, инъекция внутривенно, интраперитонеально, интрацеребрально (интрапаренхимно), интрацеребровентрикулярно, внутримышечно, интраокулярно, интраартериально, интрапортально или интраплазионально (в место поражения). В некоторых вариантах изобретения композиции можно вводить в виде болюсной инъекции или непрерывно с помощью инфузии или с помощью имплантированного (имплантационного) устройства. Композицию можно также вводить локально (местно), имплантируя мембрану, губку или другой подходящий материал, на котором абсорбирована или в который инкапсулирована заданная молекула. В некоторых вариантах изобретения, в которых используется имплантационное устройство, устройство может быть имплантировано в любую подходящую ткань или в любой подходящий орган, а доставка заданной молекулы может осуществляться диффузией, высвобождающейся во времени болюсом или непрерывным (длительным) введением.

Комбинированная терапия

В других вариантах изобретения антигенсвязывающий белок вводят в комбинации с другими агентами, применимыми для лечения состояния пациента. Примеры таких агентов включают как белковые, так и небелковые лекарства. Если совместно вводится несколько лекарственных веществ, дозировки можно корректировать, как принято в соответствующей области техники. "Совместное введение" и комбинированная терапия не ограничиваются одновременным введением, но также включает схемы лечения, в соответствии с которыми антигенсвязывающий белок вводят по меньшей мере один раз за курс лечения, который включает введение пациенту по меньшей мере ещё одного терапевтического агента

Нижеприведённые примеры предлагаются для иллюстрации, а не для ограничения описанного изобретения.

Пример 1. Получение антигена

В качестве иммуногенов используют некоторые формы рекомбинантного TSLP. Человеческий TSLP экспрессируют как в клетках E.coli, так и в клетках млекопитающих. Продуцируемый клетками E. coli человеческий TSLP представляет собой немеченый полноразмерный белок. В белке TSLP, продуцированном в клетках COS PKB, делегирован сайт расщепления фурином, что является результатом делеции нуклеотидов 382-396 (AGAAAAAGGAAAGTC, SEQ ID NO:370), соответствующих аминокислотам 128-132 (RKRKV, SEQ ID NO:371). Этот белок содержит C-концевую метку polyHIS-Flag (нуклеотидная последовательность =

```
ATGTTCCCTTTGCCCTAATATGTTCTGTCAAGTTCTTCAGGAAAATCTTCACTTACA
ACTTGAGGGCTGGTGTAACTTACGACTCACTAATCTGACTTTGAGAAGATTAAAGC
AGCCTATCTCAGTACTATTTCTAAAGACCTGATTACATATATGAGTGGGACCAAAGTAC
CGAGTTCAACAACACCGCTCTTGTAGCAATCGGCCACATTGCCACTGAAATCCAGAG
CCTAACCTCAATCCCACCGCCGGCTCGCGTCGCTGCCAAAGAAATGTTGCCATGAA
AACTAAGGCTGCCCTAGCTATCTGGTGCCAGGTATTGGAAACTCAGATAAATGCTAC
TCAGGCAATGAAGAAGAGGACAACAAATAATGTCGAAACAAGTGTCAACATTACAAG
GATTGTGGCGTCGCTCAATCGACCTTACTGAAACAACAGCATACCACATACCACG
ACTACAAAGACGATGACGACAAA (SEQ ID NO: 372);
```

Последовательность белка =

```
MFPFALLYVLSVSFRKIFILQLVGLVLTYDFTNCDFEKIAAYLSTISKDLITYMSGTKSTEFNN
TVSCSNRPHCLTEIQSLTFNPTAGCASLAKEFMAMKTKAALAIWCPTYSETQINATQAMKKR
TTNKCLEQVSQLQGLWRRFNRLPKQQHHHHHDYKDDDDK (SEQ ID NO: 373).
```

В другом случае полноразмерный белок TSLP с C- концевой меткой полиHIS-Flag получают в клетках COS PKB (Нуклеотидная последовательность =

```
ATGTTCCCTTTGCCCTAATATGTTCTGTCAAGTTCTTCAGGAAAATCTTCACTTACA
ACTTGAGGGCTGGTGTAACTTACGACTCACTAATCTGACTTTGAGAAGATTAAAGC
AGCCTATCTCAGTACTATTTCTAAAGACCTGATTACATATATGAGTGGGACCAAAGTAC
CGAGTTCAACAACACCGCTCTTGTAGCAATCGGCCACATTGCCACTGAAATCCAGAG
CCTAACCTCAATCCCACCGCCGGCTCGCGTCGCTGCCAAAGAAATGTTGCCATGAA
AACTAAGGCTGCCCTAGCTATCTGGTGCCAGGTATTGGAAACTCAGATAAATGCTAC
TCAGGCAATGAAGAAGAGGAGAAAAGGAAAGTCACAACAAATAATGTCGAAACAA
GTGTCACAATTACAAGGATTGTGGCGTCGCTCAATCGACCTTACTGAAACAACAGCAT
CACCATCACCATCACGACTACAAAGACGATGACGACAAA (SEQ ID NO: 374);
```

Последовательность белка =

```
MFPFALLYVLSVSFRKIFILQLVGLVLTYDFTNCDFEKIAAYLSTISKDLITYMSGTKSTEFNN
TVSCSNRPHCLTEIQSLTFNPTAGCASLAKEFMAMKTKAALAIWCPTYSETQINATQAMKKR
RKRKVTTNKCLEQVSQLQGLWRRFNRLPKQQHHHHHDYKDDDDK (SEQ ID NO: 375).
```

Следует отметить, что аминокислотная последовательность 1-28 (MFPFALLYVLSVSFRKI-FILQLVGLVLT, SEQ ID NO:376) представляет собой сигнальный пептид, отщепляющийся от зрелого продукта обоих этих белков.

Помимо этого клонируют и субклонируют/экспрессируют TSLP обезьяны циномолгус либо с удалённым сайтом расщепления фурином (нуклеотид 358-372 (AGAAAAAGGAAAGTC, SEQ ID NO: 370), соответствующим аминокислотам 120-124

| | | | | | | |
|---|-----|----|-----|-------|------|---|
| (RKRKV, | SEQ | ID | NO: | 371)) | (ДНК | = |
| ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTGGGTTCCAGGTTCCACCGG | | | | | | |
| TTACGACTTCACTAACTGTGACTTCAGAAGATTGAAGCAGACTATCTCCGTACTATTCT | | | | | | |

AAAGACCTGATTACATATGAGTGGGACTAAAGTACCGACTTCACAAACACCGTCTC
 CTGTAGCAATCGGCCACACTGCCTTAATGAAATCCAGAGCTAACCTTCATCCCACCCC
 CCGCTGCCGCGTCGCCAAGGAAATGTCGCCAGGAAAACSTAAGGCTACCCCTCGCTCT
 CTGGTGCCTCAGGCTATTGGAAACTCAGATAATGCTACTCAGGCAATGAAGAAGAGGA
 CAACCAATAAATGTCGAAACAAGTGTACAATTACTAGGATTGTCGCTCGCTTCATT
 GAACTTTACTGAAACAACAGCACCCACCACCATGACTATAAGACGATGACGAC
 AAAT (SEQ ID NO: 377);

Белок =

METDTLLLWVLLWVPGSTGYDFTNCFQKIEADYLRTISKDLITYMSGTKSTDFFNNTVSCS
 NRPHCLEIQLSLLTOPTPRCASLAKEMFARKTKATLALWCPGYSETQINATQAMKKRTTNKC
 LEQVSQLGLWRRFIRTLKQQHHHHHDYKDDDK (SEQ ID NO: 378), либо в виде
 полноразмерного/нативного продукта (нуклеотидная последовательность =
 ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGACTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACCGGT
 TACGACTTCACTAATGTACTTCAAGAAGATTGAAGCAACTATCTCGTACTATTCT
 AAAGACCTGATTACATATGAGTGGGACTAAAGTACCCAGCTAACACACCGTCTC
 CTGTAGCAATCGGCCACACTGCCTTAATGAAATCCAGAGCTAACCTTCATCCCACCCC
 CCGCTGCCGCGTCGCCAAGGAAATGTCGCCAGGAAAACSTAAGGCTACCCCTCGCTCT
 CTGGTGCCTCAGGCTATTGGAAACTCAGATAATGCTACTCAGGCAATGAAGAAGAGGA
 GAAAAAGGAAAGTCACAACAAATAATGTCGAAACAAGTGTACAATTACTAGGATTG
 TGGCGTCGCTTCATTGAAACTACAGGCAACACGACCCACCCACCATGACTAT
 AAAGACGATGACGACAAA (SEQ ID NO: 379);

Белок =

METDTLLLWVLLWVPGSTGYDFTNCFQKIEADYLRTISKDLITYMSGTKSTDFFNNTVSCS
 NRPHCLEIQLSLLTFNPTPRCASLAKEMFARKTKATLALWCPGYSETQINATQAMKKRRRKV
 TTNNKCLEQVSQLGLWRRFIRTLKQQHHHHHDYKDDDK (SEQ ID NO: 380),

слитый с той же самой С концевой меткой polyHIS-Flag в COS PKB клетках. Следует отметить, что аминокислотная последовательность 1-20 (METDTLLLWVLLWVPGSTG, SEQ ID NO:381) представляет собой сигнальный пептид, отщепляющийся от зрелого продукта обоих этих белков обезьяны циномолгус.

Пример 2. Мышиные антитела против человеческого TSLP

Для иммунизации мышей Balb/c (Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine) используют hTSLP-Fc. После нескольких циклов иммунизации лимфоциты выделяют из селезёнки и сливают с клетками мышевой миеломы, NS1 (ATCC) химическим методом с помощью 50% ПЭГ/ДМСО (PEG/DMSO) (Sigma). Слитые клетки засевают в 96-луночные планшеты при плотности 2×10^4 клеток/лунка в 200 мкл DMEM НАТ (0.1 мМ гипоксантина, 0.16 мМ тимицина, 4 мМ аминоптерина, Sigma) среды, дополненной 10% FBS, 5% фактора клонирования Origem (Origem Cloning Factor) (BioVeris™), 1x пенициллина-стрептомицина-глутамина, пируватом натрия (Invitrogen). Среду заменяют через 7 дней после слияния средой DMEM НТ (0.1 мМ гипоксантина, 0.16 мМ тимицина), дополненной 10% FBS, 5% фактора клонирования Origem (Origem Cloning Factor) (BioVeris™), 1x пенициллина-стрептомицина-глутамина, пируватом натрия (Invitrogen). Кондиционированную среду собирают через два дня после замены среды и предоставляют для первичного скрининга.

Пример 3. Получение полностью человеческого антитела

Полностью человеческие моноклональные антитела, специфические к TSLP, получают технологией XenoMouse® в соответствии с протоколами, описанными, например, в патентной заявке США 2005/0118643, патентах США № 6114598, 6162963, 7049426, 7064244; Green et al., Nature Genetics 7: 13-21 (1994); Medez et al. Nature Genetics 15: 146-156 (1997), Green and Jakobovits J. Ex. Med. 188: 483-495 (1998) (все эти материалы представлены в данном описании в качестве ссылки), и по данному описанию.

Проводят две серии опытов. В серии 1 применяют IgG2 и IgG4 группы XenoMouse®. 50% мышей получают продуцированный в клетках E. coli человеческий TSLP и 50% получают продуцированный в клетках млекопитающих человеческий TSLP (описанный выше). Сывороточные титры проверяют методом ELISA (описанным ниже) и мышей с лучшими титрами используют для получения гибридом в соответствии с нижеприведёнными протоколами.

Отобранных мышей умерщвляют и дренирующие лимфатические узлы из каждой группы собирают и объединяют. Лимфоидные клетки обогащают В клетками и В клетки сливают с клетками миеломы, получая гибридомы. Линии гибридомных клеток затем засевают в среду для гибридом и культивируют в течение 10-14 дней при 37°C. Гибридомный супернатант подвергают скринингу на связывание IgG антител с TSLP методом ELISA, как описано ниже.

Начинают вторую серию, в которой две группы мышей IgG2 XenoMouse® иммунизируют полученным в клетках млекопитающих человеческим TSLP, а одной группе вводят бустер-инъекцию TSLP обезьяны циномолгус. После нескольких циклов иммунизации лимфоциты из лимфоузлов сливают и культивируют, как описано выше. После культивирования проводят скрининг гибридомных супернатантов на связывание с TSLP методом ELISA, как описано ниже.

Поликлональные супернатанты из обеих серий отбирают для дальнейшего субклонирования с учётом представленных ниже анализов. Гибридомы, содержащие антитела, являющиеся мощными ингиби-

торами TSLP активности, идентифицируют и далее определяют перекрёстную реактивность с цино TSLP (TSLP обезьяны циномолгус). Результаты показаны ниже в примере 5. Перспективные гибридомные супернатанты отбирают с учётом их рабочих характеристик в описанном ниже анализе первичных DC (дendритных клеток). Эти гибридомы клонируют в виде одиночных клеток и размножают для последующего тестирования. Антитела затем очищают, как описано ниже.

Антитела очищают от кондиционированной среды гибридом, используя смолу Mab Select (GE Healthcare). 100 мкл 1:2 суспензии смолы Mab Select, уравновешенной в PBS, добавляют в 7-10 мл кондиционированной среды (СМ). Пробирки помещают на ночь в шюттель-аппараты при 4-8°C. Пробирки центрифугируют при $1000 \times g$ в течение 5 мин и несвязанную фракцию декантывают. Смолу отмывают в 5 мл PBS и центрифугируют и декантывают, как указано выше. Затем смолу переносят в пробирку для SPIN-X, 0.45 мкм, на 2 мл. Смолу отмывают ещё два раза в 0.5 мл PBS и центрифугируют. Mabs элюируют 0.2 мкл 0.1 М уксусной кислоты, инкубуя при комнатной температуре при периодическом перемешивании в течение 10 мин. Пробирки центрифугируют и к элюату добавляют 30 мкл 1 М Tris буфера pH 8.0. Очищенные Mab хранят при 4-8°C.

Пример 4. Анализы антител

A. ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ) для детекции антитела против TSLP

Анализ ELISA проводят, иммобилизуя на 96-луночных планшетах Costar 3368 со средой для связывания рекомбинантно продуцируемый wtHuTSLP или pHisFlag при плотности 2 мкг/мл 50 мкл/лунка в 1× PBS/0.05% азida и инкубируют в течение ночи при 4°C. Планшеты отмывают и блокируют, добавляя 250 мкл 1X PBS/1% молока (аналитический разбавитель), и инкубируют по меньшей мере 30 мин при комнатной температуре.

Добавляют около 50 мкл/лунка гибридомных супернатантов, мышиное антитело M385 в качестве позитивного контроля, или негативный контроль и инкубируют при комнатной температуре в течение 2 ч. Планшеты отмывают и наносят вторичное антитело, антитело козы против человеческого IgG Fc HPR (Pierce) или же антитело козы против мышиного IgG HPR (Jackson Labs) в концентрации 400 нг/мл в аналитическом разбавителе. Планшеты инкубируют 1 ч при RT, отмывают и считывают OD при 450 нм.

В. Скрининг гибридомных супернатантов с антителом против TSLP проводят по одной из ниже-приведённых методик функционального анализа

- На 96-луночных планшетах иммобилизуют растворимый белок huIL-7Ra-huTSLPR-Fc с кислым линкером 8 aa (SGGAPMLS, SEQ ID NO:382) между рецептором и человеческим Fc и инкубируют при 4°C в течение ночи.

- Планшеты отмывают и блокируют в течение 1 ч при RT с помощью PBS + 1% BSA + 5% сахарозы.

- Планшеты инкубируют с биотинилированным huTSLPHFdel (HF стоит вместо polyHisFlag, причём в TSLP сайт расщепления фурином делегирован) (del). Затем инкубируют планшеты с (+/-) гибридомными супернатантами или мышиным антителом против человеческого TSLP (M385) в качестве позитивного контроля в течение 2 ч при RT.

- Детекция с SA-HRP (конъюгатом стрептавидин-пероксидаза хрена). SA прочно связывается с участком биотина биотинилированного huTSLPHFdel, и HRP катализирует окисление хромогена, TMB (ТМБ, тетраметилбензидина, который становится голубым), пероксидом водорода.

В. Клеточные анализы

- Ингибиование TSLP-индуцированной пролиферации стабильной клеточной линии BAF, экспрессирующей комплекс человеческий TSLPR-IL7R, с помощью гибридомных супернатантов или очищенных антител определяют в соответствии со следующим протоколом.

- Стабильные клеточные линии BAF: Hu TSLPR в питательной среде, RPMI 1640 + 10% FBS + 1% L-глутамин + 0.1% Pen/Strep + 0.1% 2-ME, отмывают для удаления TSLP, применяемого в поддерживающей среде, которая представляет собой ту же самую питательную среду, но с добавлением 10 нг/мл huTSLPHFwt.

- HuTSLPwtpHF (+/-) или циномолгуса TSLPwtpHF (+/-) инкубируют с гибридомными супернатантами/очищенным антителом/или мышиным антителом против человеческого TSLP (M385) в течение 30 мин в лунках при комнатной температуре.

- Добавляют 5×10^4 BAF клеток/лунка и инкубируют в течение 3 дней.

- Клетки выдерживают в пульсирующем режиме с третированным тимидином (1 мКи/лунка) в течение ночи. Клеточную пролиферацию BAF клеток или её ингибирование оценивают по количеству включений третированного тимицина (CPM) в клетки.

- Анализ первичных клеток. Ингибиование индуцированного TSLP продуцирования остеопротеина (OPG) (описан в патенте США 6284728) в первичных человеческих дендритных клетках (DC) гибридомами или очищенными антителами определяют по следующему протоколу.

- Клетки периферической крови CD11c + миелоидные DC обогащаются с применением лейкаферезной массы от собственного здорового донора, используя набор для выделения CD1c(BDCA-1) DC (Miltenyi Biotec).

2. huTSLPwtPHF (+/-) или циномолгуса TSLPwtPHF инкубируют с супернатантами или очищенным антителом или мышиным антителом против человеческого TSLP в течение 30 мин при комнатной температуре.

3. Добавляют 1×10^5 клеток/лунка и инкубируют в течение 48 ч. Супернатанты собирают и анализируют продуцирование OPG методом ELISA, определяя ингибиование продуцирования OPG гибридомными супернатантами или очищенными антителами. OPG ELISA проводят, используя набор для проявления R&D systems DuoSet®. Антитела против TSLP ингибируют продуцирование OPG в клетках в зависимости от дозы.

3) Анализ мононуклеаров периферической крови обезьяны циномолгус. Ингибиование индуцированного CynoTSLP продуцирования CCL22/MDC гибридомными супернатантами или очищенными антителами определяют в соответствии с нижеприведенным протоколом.

1. Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) из периферической крови обезьян циномолгус (SNBL) получают, покрывая слой изолимфы слоем смеси 1:1 кровь:PBS.

2. Супернатанты CynoTSLPwtPHF (+/-)/очищенное антитело или растворимый huIL-7Ra-huTSLPR-Fc инкубируют 30 мин при комнатной температуре.

3. Добавляют 4×10^5 клеток/лунка и инкубируют в течение 5 дней. Супернатанты собирают и анализируют продуцирование циномолгуса CCL22/MDC методом ELISA.

Пример 5. Определение K_D

Эксперименты с поверхностно-плазмонным резонансом, описанные в данной патентной заявке, проводят при 25°C на приборе Biacore 3000 (Biacore International AB, Uppsala, Sweden), снабжённом сенсорным чипом CM4. Специфические иммобилизованные антитела против Fcγ ковалентно иммобилизуют на две проточныекюветы на чипе CM4 стандартной реакцией конденсации с аминами, используя в качестве рабочего буфера HBS-EP. Коротко говоря, каждую проточную кювету активируют смесью 1:1 (об./об.) 0.1 M NHS и 0.4 M EDC. Антитело козы против человеческого IgG, специфическое к Fcγ фрагменту афинной степени чистоты (Jackson ImmunoResearch Inc. West Grove, PA) с концентрацией 30 мкг/мл в 10 mM растворе ацетата натрия, pH 5.0, иммобилизуют с целевым уровнем 3000 RU (относительных единиц, единиц отклика) на двух проточных кюветах. Остальные реактивные поверхности деактивируют инжекцией 1 M этаноламина. Затем на всех остальных стадиях вместо рабочего буфера используют HBS-EP + 0.1 мг/мл BSA.

Тестируют следующие антитела. A5 IgG2 обозначает очищенное клональное антитело, A2 IgG1 и IgG2 обозначают рекомбинантные очищенные антитела и A3 IgG4 и A4 IgG4 обозначают клональные супернатанты. Антитела соответствующим образом разводят в рабочем буфере так, чтобы в результате 2-минутной инжекции со скоростью 10 мкл/мин в тестируемую проточную кювету получали бы 110-175 относительных единиц (единиц отклика) антитела, иммобилизованного на тестируемой поверхности проточной кюветы. На поверхности контрольной проточной кюветы не обнаружено ни одного иммобилизованного антитела. Затем через две проточныекюветы пропускают человеческий, цино (суно) или мышиный TSLP в различных концентрациях наряду с холостыми буферами. Интервал концентраций человеческого и суно TSLP составляет 0.44-100 нМ, тогда как интервал концентраций для мышного TSLP равен 8.2-6000 нМ. Используют скорость потока 50 мкл/мин и 2-минутную фазу ассоциации с последующей 10-30-минутной фазой диссоциации. После каждого цикла поверхности регенерируют с помощью 30-секундной инжекции 10 mM глицина pH 1.5. Затем иммобилизуют свежее антитело на проточной кювете для тестирования, чтобы подготовиться к следующему циклу.

Результаты приводятся дважды, сначала за вычетом отклика контрольной поверхности, чтобы устранить значительные изменения показателя преломления, а затем за вычетом среднего отклика холостого буфера, чтобы устранить системные шумы от экспериментальных проточных кювет. Данные TSLP обрабатывают и глобально подгоняют к модели 1:1 взаимодействия, используя значение локального Rmax в программе BIA evaluation Software v 4.1. (Biacore International AB, Uppsala, Sweden). Определяют константы скорости ассоциации (k_a) и диссоциации (k_d) и используют их для расчёта равновесной константы диссоциации (K_D). Константы скорости диссоциации и равновесные константы диссоциации приводятся в таблице в примере 6.

Пример 6. In vitro активность антител

Нижеприведённые антитела охарактеризованы с помощью описанного выше анализа Biacore значениями k_d и K_D . Для определения IC₅₀ (нМ) применяют анализ дендритных клеток. Результаты для A5 получают, используя очищенное клональное антитело, результаты для A2 получают, используя рекомбинантное очищенное антитело, результаты для A3 и A4 получают, используя клональный супернатант. Все варианты TSLP получают на клетках млекопитающих.

| Антитело | TSLP | kd (1/x) off- rate | KD (nM) | IC50 (nM) |
|----------|-----------|-----------------------|----------------|--------------------|
| A5 IgG2 | Hu TSLP | 7.36×10^{-5} | 29.2 | 100- 220 |
| | Cyno TSLP | 8.64×10^{-5} | 51.2 | 680- 970 |
| | Mu TSLP | 8.81×10^{-4} | 377000 | Не определено (Nd) |
| A2 IgG1 | Hu TSLP | 3.49×10^{-4} | 203 | 600- 1700 |
| | Cyno TSLP | 1.04×10^{-4} | 46.8 | 250- 860 |
| | Mu TSLP | -- | -- | -- |
| A2 IgG2 | Hu TSLP | 2.85×10^{-4} | 157 | 6- 24 |
| | Cyno TSLP | 9.42×10^{-5} | 37.6 | Не определено (Nd) |
| | Mu TSLP | нет связывания | нет связывания | n/a |
| A3 IgG4 | Hu TSLP | 2.7×10^{-4} | 170 | 6- 24 |
| | Cyno TSLP | Nd | nd | Nd |
| | Mu TSLP | Nd | nd | Nd |
| A4 IgG4 | Hu TSLP | 3.30×10^{-4} | 340 | 30- 59 |
| | Cyno TSLP | Nd | nd | Nd |
| | Mu TSLP | Nd | nd | Nd |

Пример 7. Рекомбинантная экспрессия и очистка антител

Создание стабильной клеточной линии, экспрессирующей антитела

Синтезируют перекрывающиеся олигонуклеотиды, соответствующие первичной последовательности вариабельного домена лёгкой цепи или тяжёлой цепи как для смысловой, так и для антисмысловой нити. Пул этих олигонуклеотидов используют в стандартной ПЦР. Продукт первой реакции используют в качестве матрицы во второй ПЦР амплификации. Амплифицированные фрагменты вариабельной области тяжёлой цепи и вариабельной области лёгкой цепи субклонируют в промежуточный вектор и секвенируют для идентификации не содержащих ошибки (правильных) продуктов. Фрагмент вариабельной области тяжёлой цепи клонируют в вектор транзиторной экспрессии, содержащий сигнальный пептид и константную область человеческого IgG2. Фрагмент вариабельной области лёгкой цепи клонируют в вектор транзиторной экспрессии, содержащий сигнальный пептид и константную область человеческой лёгкой лямбда-цепи. Полный ген тяжёлой цепи переносят в вектор pDC324. Полный ген лёгкой цепи переносят в экспрессирующую вектор pDC323.

Клетки-хозяева CS-9, используемые для трансфекции плазмид для экспрессии антитела против TSLP, представляют собой клетки линии СНО, образованные из клеток DXB-11 адаптацией к бессывороточной среде (Rasmussen et al., Cytotechnology 28: 31-42, 1998). "Анти-TSLP" клеточные линии создают, трансфецируя CS-9 клетки-хозяева с помощью экспрессионных плазмид pDC323-анти-TSLP-лямбда и pDC324-анти-TSLP-IgG2 стандартными методами электропорации или лиофилизации. После трансфекции линии клеток-хозяев экспрессионными плазмидами клетки выращивают в селективной среде в течение 2-3 недель, которая способствует селекции плазмид и регенерации клеток. В некоторых случаях среду дополняют 3% дуализированной фетальной бычьей сыворотки (ds или dFBS). Если используют сыворотку, её удаляют из среды после периода селекции. Клетки выращивают в селективной среде до тех пор, пока они не достигнут жизнеспособности > 85%. Этот пул трансфицированных клеток затем культивируют в культуральной среде.

Клонирование клеточной линии

Банк клеток создают из отобранных клонов по следующей методике. Стадия клонирования гарантирует, что получены такие клональные популяции и банки клеток, которые позволяют воспроизведимо получать их в промышленных масштабах. Амплифицированный пул клеток, экспрессирующих антитело, засевают методом лимитирующих разведений в 96-луночные планшеты и оценивают рост и продуктивность клонов-кандидатов в мелкомасштабных опытах.

Пример 8. "Перекрёстная конкуренция" антител

Обычным способом определения epitопов являются конкурентные взаимодействия. Можно предположить, что антитела, которые конкурируют друг с другом, связываются с одним и тем же сайтом на мишени. В данном примере описывается метод определения конкуренции за связывание с TSLP и результаты, полученные при применении этого метода к ряду антител по данному описанию.

Эксперименты по объединению (сортировке) можно проводить различными способами, и применяемый метод может влиять на результаты анализа. Общим для этих методов является то, что TSLP, как правило, связан эталонным антителом и зондируется другим антителом. Если эталонное антитело предупреждает антитела-зонда, тогда говорят, что антитела относятся к одной и той же группе (к одному и тому же бину). Важным является порядок, в котором применяются антитела. Если антитело A является эталонным антителом и блокирует связывание антитела B, обратное не всегда является верным: антитело B, используемое в качестве эталонного антитела, необязательно блокирует антитело B. Могут играть роль несколько факторов: связывание антитела может вызывать конформационные изменения в мишени, которые предупреждают связывание второго антитела, или epitопы, которые частично совпадают, но не полностью перекрывают друг друга, могут допустить, чтобы второе антитело всё ещё участвовало во взаимодействиях с мишенью с достаточно высокой аффинностью, чтобы обеспечить связывание. Анти-

тела со значительно более высокой аффинностью могут обладать большей способностью убрать с пути блокирующее антитело. В целом, если наблюдают конкуренцию при любом порядке, то говорят, что антитела относятся к одной и той же группе, а если оба антитела могут блокировать друг друга, то, по-видимому, имеется более полное перекрывание epitопов.

В этом примере используют модификацию метода Multiplexed Binning (мультиплексного анализа), описанного Jia et al. (J. Immunological Methods, 288 (2004), 91-98). Так как наличие TSLP сайта расщепления фурином может привести к гетерогенности препаратов TSLP белка, используют TSLP, который в сайте расщепления фурином содержит мутацию аргинина в аланин (см. патент США 7288633). Каждый код (код гранул, гранулы с определённым кодом) покрытыми стрептавидином гранулами Luminex (Luminex, #L100-LIXX-01, XX определяет код гранул) инкубируют в 100 мкл 6 пг/гранула биотинилированного одновалентного иммобилизованного мышевого антитела против человеческого IgG (BD Pharmingen, #555785) в течение 1 ч при комнатной температуре в темноте, затем отмывают 3× PBSA, фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) плюс 1% бычьего сывороточного альбумина (BSA). Гранулы с каждым кодом отдельно инкубируют со 100 мкл антителом против TSLP в разведении 1:10 (иммобилизованное антитело) в течение 1 ч, затем отмывают. Гранулы объединяют, затем помещают в 96-луночный фильтрационный планшет (Millipore, #MSBVN 1250). 100 мкл исходного TSLP с концентрацией 2 мкг/мл добавляют в половину лунок, а буфер помещают в другую половину лунок, и инкубируют 1 ч, затем отмывают. 100 мкл антитела против TSLP в разведении 1:10 (идентифицирующее Ab) добавляют в одну лунку с TSLP и в одну лунку без TSLP, инкубируют 1 ч, затем отмывают. В качестве отрицательного контроля используют нерелевантный человеческий-IgG (Jackson, #009-000-003), а также условия в отсутствие антитела (холостой опыт). В каждую лунку добавляют 20 мкл РЕ-конъюгированного одно(моно)валентного мышевого антитела против человеческого IgG (BD Pharmingen, #555787) и инкубируют в течение 1 ч, затем отмывают. Гранулы ресуспенсионируют в 75 мкл PBSA и коды частиц, содержащие по меньшей мере 100 событий/код частицы, собирают на приборе BioPlex (BioRad).

Среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) пары антител без TSLP вычитают из сигнала соответствующей реакционной смеси, содержащей TSLP. Для пары антител, предположительно связывающихся одновременно, а потому относящихся к разным группам, показатель (величина), соответствующий реакции, должен отвечать двум критериям: 1) полученные величины должны быть вдвое больше, чем для иммобилизованного антитела в паре с самим собой, нерелевантного антитела или в холостом опыте, независимо от того, какой высокой ни была бы эта величина; и 2) эти величины должны быть больше, чем сигнал идентифицирующего антитела с гранулами, покрытыми нерелевантным антителом или холостым раствором.

Анализ конкуренции между антителами усложняется тем фактом, что существует несовпадение поведения (характеристик) антител в качестве зондов и их поведения (характеристик) в качестве блокаторов. Однако, если рассматривать только те группы (бини) антител, которые являются однозначными (т.е. каждое антитело блокирует другие, если применяется в качестве эталона), то имеется минимум восемь групп (бинов), как показано ниже в табл. 4.

| Бин1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| A5 | A6 | A27 | A24 | A10 | A4 | A2 | A23 |
| A17 | A7 | A11 | A12 | A26 | A23 | A21 | A6 |
| A6 | A11 | A24 | A10 | A4 | | A23 | |
| | | | A26 | | | | |

Таблица 4

Характерно, что некоторые антитела, такие как A23 A6, обнаружены в нескольких бинах (группах). Возможно определить другие соотношения при объединении (сортировке), и включение или исключение антител из этих бинов (групп) склоняется к исключению.

Результаты анализа показывают, какие из других антител перекрёстно конкурируют за связывание с эталонным антителом. Под выражением "перекрёстно конкурирует за связывание" понимают, что эталонное антитело, при использовании его в качестве блокирующего антитела, способно блокировать связывание другого антитела в качестве зонда и наоборот. Другими словами, если эталонное антитело способно блокировать другое антитело, но другое антитело не способно блокировать эталонное антитело, говорят, что эти антитела не являются перекрёстно конкурирующими. Перечень перекрёстно конкурирующих антител представлен в табл. 5.

| Эталонное антитело | Примеры перекрёстно конкурирующих антител |
|--------------------|---|
| A2 - | A21, A23 |
| A4 | A10, A23, A26 |
| A5 | A6, A8, A11, A17 |
| A6 | A5, A7, A8, A11, A17, A23 |
| A7 | A6, A8, A11, A17 |
| A8 | A5, A6, A7, A17, A23 |
| A10 | A4, A12, A24, A26 |
| A11 | A5, A6, A7, A17, A24, A27 |
| A12 | A10, A24, A26 |
| A17 | A5, A6, A7, A8, A11 |
| A21 | A2, A23, A27 |
| A23 | A2, A4, A6, A8, A21 |
| A24 | A10, A11, A12, A26, A27 |
| A26 | A4, A10, A12, A24 |
| A27 | A11, A21, A24 |

Таблица 5

Пример 9. Эпитопное картирование

Хотя часто полагают, что эпитопы являются линейными последовательностями, чаще бывает так, что антитело узнаёт поверхность мишени, которая состоит из дискретно расположенных аминокислот. Эти аминокислоты могут находиться на линейной последовательности на большом расстоянии друг от друга, но при фолдинге (укладке) мишени сближаются, и антитела, распознающие такой эпитоп, называют конформационно-чувствительными или просто конформационными антителами. Такой вид связывания можно определить, применяя Вестерн-блоттинг для денатурированных белков, при этом перед нанесением на гель мишень нагревают в присутствии поверхностно-активного вещества и восстановителя, чтобы развернуть (анфолдинг) мишень. Блот (пятно) из этого геля можно затем исследовать с помощью антител, и антитело, которое способно узнавать мишень после такой обработки, узнаёт, скорее всего, линейный эпитоп. Хотя эпитопы антител, которые связывают линейные последовательности, можно определить, связывая их с пептидами (например, микрочипами PepSpot), не следует ожидать, что конформационные пептиды связывают стандартные пептиды с высокой аффинностью.

Восстановленный, термоденатурированный очищенный исходный белок TSLP наносят на 10% Bis-Tris Nupage гель в рабочем буфере MES SDS. Белок переносят на PVDF мембрану, блокируют 5% обезжиренным сухим молоком (NFDM) в PBS + 0.05% Tween (PBST) и инкубируют с TSLP антителами 1 ч при RT. Блоты отмывают 3× в PBST, затем инкубируют с козьим вторичным антителом против huIgG 1 ч при RT. Блоты снова отмывают и инкубируют с антителом против козьего IgG: Alexa 680. Отмывают 3× в PBST, блоты сканируют на LiCor для визуализации полос.

Антитела A2, A4, A5, A6, A7, A10, A21, A23 и A26 характеризуют этим методом. Антитела A2, A4 и A5 связаны с линейным эпитопом, что подтверждается сильной полосой на Вестерн-блоте. Все другие антитела являются конформационными, так как не дают полос или дают слабые полосы на Вестерн-блоте.

Кроме того, эпитопы можно определять как структурные или функциональные. Функциональные эпитопы обычно являются подклассом (субпопуляцией) структурных эпитопов и состоят из тех остатков, которые вносят непосредственный вклад в аффинность взаимодействия (например, водородные связи, ионные взаимодействия). Структурные эпитопы можно представить как участок (пэтч) мишени, который охватывается антителом.

Сканирующий мутагенез применяют для последующего определения эпитопов, связанных антителами. Для определения функциональных эпитопов часто применяют аланин-сканирующий мутагенез; аланиновая замена (метильная группа в побочной цепи) практически представляет собой сокращение побочной цепи аминокислоты дикого типа и фактически является едва заметной. Взаимодействие с белковым каркасом, такое как связывание водородной связью с амидными связями, скорее всего не будет выявлено с помощью аланинового сканирования. Вместо этого используют мутагенез с заменой на аргинин и глутаминовую кислоту (аргинин- и глутаминовую кислота-сканирующий мутагенез). Эти две побочные цепи выбирают из-за их большого пространственного объёма и их заряда, содействующих тому, что мутации в структурном эпитопе оказывают более значительное влияние на связывание антитела. Обычно используют аргинин, помимо тех случаев, когда в WT в данном положении находится аргинин или лизин, и в этих случаях остаток заменяют (мутация) на глутаминовую кислоту, чтобы изменить (переключить) заряд. В ряде случаев происходит мутация WT остатка как в аргинин, так и в глутаминовую кислоту.

Девяносто пять аминокислот, распределённых в TSLP, выбирают для мутации в аргинин или глутаминовую кислоту. Так как гидрофобные остатки обычно находятся внутри скрученного ядра белка, при отборе предпочли заряженные или полярные аминокислоты, чтобы снизить вероятность мутации, приводящей к неправильно упакованному белку. Ввиду отсутствия кристаллической структуры эти остатки выбирают произвольно и распределяют по всему TSLP. Как описано в примере 8, используют TSLP, содержащий мутантный сайт расщепления фурином.

Для количественного определения связывания антител против TSLP с мутантным TSLP применяют анализ связывания BIOPLEX™. Биотинилированное Пента-His Ab (Qiagen, Lot#: 130163339) связывают с гранулами 100 кодов частиц/меток с иммобилизованным стрептавидином (Luminex, #L100-L1XX-01, XX определяет код частицы/метки). Их используют для захвата белка, меченного his. 100 кодов частиц/меток делают возможным мультиплексирование всех 85 мутантов, 3 исходных контрольных образцов, нерелевантного белка и 12 холостых образцов. Связывание антитела с мутантным белком сравнивают со связыванием антитела с исходным белком.

100 мкл разведения 1:5 мутантных и исходных TSLP в супернатанте и 1 мкг/мл очищенного TSLP WT, 1 мкг/мл нерелевантного белка или 0 мкг (отсутствие) белка связывают с покрытыми (стрептавидином) гранулами в течение 1 ч при RT при энергичном встряхивании. Гранулы отмывают и аликвоты помещают в 96-луночный фильтрационный планшет (Millipore). 100 мкл антител против TSLP в 4-кратных разведениях добавляют в лунки в тройном повторе, инкубируют 0.5 ч при RT и отмывают. В каждую лунку добавляют 100 мкл разведения 1:250 PE-конъюгированного антитела против человеческого IgG Fc (Jackson, #109-116-170), инкубируют 0.5 ч и отмывают. Гранулы ресуспенсируют в 75 мкл, встряхивают

по меньшей мере в течение 3 мин и считывают на BIOPLEX™.

Остаток считается частью структурного эпитопа (хит, "hit"), если мутация его в аргинин или глутамовую кислоту нарушает связывание антитела. Это нарушение наблюдается как сдвиг EC₅₀ или уменьшение самого сильного (максимального) сигнала по сравнению со связыванием антитела с исходным TSLP.

Статистические анализы кривых связывания антитела с исходным или мутантными белками используют для идентификации статистически значимых сдвигов EC₅₀. При проведении анализа учитывают вариант анализа и вычерчивание кривой.

Сравнивают значения EC₅₀ из кривых связывания с мутантами и кривых связывания с исходным белком. Статистически значимую разницу идентифицируют как хит (попадание) для последующего рассмотрения. Кривые с несоответствующими ("nofit") или плохо соответствующими ("badfit") метками исключают из этого анализа.

При сравнении EC₅₀ рассматривают два источника вариантов, вариант, связанный с построением кривой, и вариант, зависящий от гранул (гранула-гранула). Исходный белок и мутантные белки связаны с различными гранулами, поэтому в их различие замешано различием между гранулами (bead-bead difference). Вариант построения кривой оценивают, принимая во внимание стандартную ошибку оценок log EC₅₀. Вариант, определяемый разницей гранул ("гранульный", bead-bead), экспериментально определяют в опыте, в котором исходные контрольные белки связываются с каждой из гранул. Вариант гранул в показателях EC₅₀ на кривой связывания исходного белка используют для оценки варианта bead-bead.

Сравнение двух значений EC₅₀ (в log шкале) проводят, используя t-критерий Стьюдента. Статистический t-критерий вычисляют как соотношение между дельта (абсолютной разницей между оценками EC₅₀) и стандартным отклонением (девиацией) дельта. Дисперсию (разброс) дельта определяют по сумме трёх компонентов, оценке дисперсии EC₅₀ по кривым мутантных и исходного белков в нелинейной регрессии и дважды расхождение между гранулами (bead-bead), полученное в отдельном эксперименте. Кратная двум величина для bead-bead расхождения берётся в связи с предположением, что как гранулы мутанта, так и гранулы исходного белка имеют одинаковое отклонение (дисперсию).

Степень свободы стандартной девиации дельта рассчитывают, используя приближение (аппроксимацию) Саттертуэйта (1946). Отдельные p-значения и доверительные интервалы (95 и 99%) получают на основании распределения Стьюдента для каждого сравнения. В случае нескольких контрольных исходных осуществляют консервативный подход, отбирая контрольное исходное, которое наиболее близко мутантному, т.е. с наибольшими значениями р.

Корректировка многообразия важна для того, чтобы контролировать ложные положительные результаты при проведении большого числа тестов одновременно. Две формы корректировки многообразия применяют в этом анализе: поправка на групповую вероятность ошибки (эффект множественных сравнений) (FWE) и поправка на скорость ложных результатов (FDR). Подход FWE контролирует возможность того, что одно или более соответствий (хитов) не являются действительными; подход FDR контролирует ожидаемое соотношение ложных положительных результатов среди выбранных соответствий (хитов). Первый подход является более консервативным и менее мощным, чем второй. Существует множество методов, подходящих для обоих подходов, в этом анализе выбран метод Хохберга (1988) для анализа FWE и метод FDR Бенджамина-Хохберга (1995) для FDR анализа. Корректированные значения р рассчитывают либо для каждого антитела, или для всего анализа.

Мутации, у которых величина EC₅₀ значительно отличается от значения для исходного белка, т.е. имеющие FEW-скорректированное значение р для каждого антитела менее 0.01 или максимальный сигнал ниже 50% от сигнала исходного белка, рассматриваются как часть структурного эпитопа (табл. 6). Мутации со значительными величинами либо сдвига EC₅₀, либо уменьшения максимального сигнала для всех антител считаются мутациями с неправильной укладкой. Этими мутациями являются: Y15R, T55R, T74R и A77R.

Таблица 6. Сведения о мутациях, которые влияют на связывание антитела в BIOPLEX и являются частью структурного эпитопа

| Антитело | Линейное | Повышенная аффинность связывания | Пониженная аффинность связывания |
|----------|----------|---------------------------------------|---|
| A2 | Да | K67E, K97E, K98E, R100E, K101E, K103E | K21E, T25R, S28R, S64R, K73E |
| A4 | Да | K97E, K98E, R100E, K101E, K103E | K10E, A14R, K21E, D22R, K73E, K75E, A76R |
| A5 | Да | | K12E, D22R, S40R, R122E, N124E, R125E, K129E |
| A6 | Нет | | S40R, S42R, H46R, R122E, K129E |
| A7 | Нет | K101E | D2R, T4R, D7R, S42R, H46R, T49R, E50R, Q112R, R122E, R125E, K129E |
| A10 | Нет | K97E, K98E, R100E, K101E, K103E | N5R, S17R, T18R, K21E, D22R, T25R, T33R, H46R, A63R, S64R, A66R, E68R, K73E, K75E, A76R, A92R, T93R, Q94R, A95R |
| A21 | Нет | K97E, K98E, R100E, K101E, K103E | K21E, K21R, D22R, T25R, T33R, S64R, K73E, K75E, E111R, S114R |
| A23 | Нет | K67E, K97E, K98E, R100E, K101E, K103E | E9R, K10E, K12E, A13R, S17R, S20R, K21E, K21R, K73E, K75E, N124E, R125E |
| A26 | Нет | K97E, K98E, R100E, K101E, K103E | A14R, K21E, D22R, A63R, S64R, K67E, K73E, A76R, A92R, A95R |

Имеется несколько мутаций, которые нарушают связывание многих антител, а именно K73E, K21E и D22R. Мутагенез служит для проверки данных, полученных мультиплексным анализом, и для того, чтобы далее ограничить площадь эпипотопа. По-видимому, мутации в TSLP влияют на кластеры антител, которые относятся к одной и той же группе (одному и тому же бину).

Пример 10. Токсикология

Антитела, которые связывают человеческий TSLP, но также перекрёстно реагируют с TSLP других видов, позволяют проводить тестирование токсикологии этих видов. В данном примере антитело, которое перекрёстно реагирует с TSLP обезьян циномолгус, вводят обезьянам циномолгус. Затем наблюдают токсические эффекты у обезьян.

Фармакологическое исследование безопасности разовой дозы на обезьянах циномолгус показывает, однократная внутривенная доза антитела 300 мг/кг не вызывает ни сердечно-сосудистых, ни респираторных эффектов, не влияет на температуру тела и не вызывает нейроповеденческих эффектов.

Обезьянам циномолгус (5/пол/группа) подкожно вводят дозы 30, 100 или 300 мг/кг один раз в неделю в течение 4 недель. Ни при какой дозе не наблюдается никакой вредной токсикологии. Антитело не влияет на клинические показатели, вес тела, офтальмологию, ECG, не вызывает клиническую патологию или анатомическую патологию.

В отдельном исследовании четырём самцам обезьян циномолгус, за которыми ведётся телеметрическое наблюдение, внутривенно вводят разовую дозу носителя (день 1) и 300 мг/кг антитела (день 3). После периода наблюдения в течение четырёх дней никакого действия на сердечно-сосудистую, дыхательную или неврологическую функцию не наблюдается.

Далее антитело тестируют для определения перекрёстной реактивности с нормальной человеческой тканью и тканью обезьяны циномолгус, как рекомендуется в руководстве FDA "Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use" (FDA Center for Biologics Evaluation and Research, 28 February 1997). Никакого окрашивания нормальной ткани при концентрации 1 или 50 мкг/мл не наблюдается.

Вышеприведённые результаты показывают, что не следует ожидать, что антитело будет вызывать токсические эффекты у людей.

Список последовательностей

| | |
|-------|--|
| <110> | АМГЕН ИНК. |
| | КОМО, Майкл, Р. |
| | СМОЗЕРС, Джеймс, Ф. |
| | ЮН, Бо-рин П. |
| | МЕЛИН, Кристофер |
| <120> | АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ, СПОСОБНЫЕ СВЯЗЫВАТЬ ТИМУСНЫЙ СТРОМАЛЬНЫЙ ЛИМФОПОЭТИН |
| <130> | A-1276-WO-PCT |
| <140> | PCT/US2008/010510 |
| <141> | 2008-09-09 |
| <140> | 61/091,676 |
| <141> | 2008-08-25 |
| <150> | 60/971,178 |
| <151> | 2007-09-10 |
| <160> | 382 |
| <170> | PatentIn version 3.3 |
| <210> | 1 |
| <211> | 743 |
| <212> | ДНК |
| <213> | Homo sapiens |
| <220> | |
| <221> | КОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
| <222> | (200)..(676) |
| <400> | 1 gcagccagaa agctctggag catcaggag actccaaactt aaggcaacag catgggtgaa 60 taagggttttc ctgttgactg gcaatgagag gcaaaccctg gtgttttgagc actggccct 120 aaggcaggcc ttacagatct cttacactcg tggggaaag agtttagtgt gaaactgggg 180 tggaaattggg tgtccacgt atg ttc cct ttt gcc tta cta tat gtt ctg tca 232 Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser 1 5 10 gtt tct ttc agg aaa atc ttc atc tta caa ctt gta ggg ctg gtg tta 280 Val Ser Phe Arg Lys Ile Phe Ile Gln Leu Val Gly Leu Val Leu 15 20 25 act tac gac ttc act aac tgt gac ttt gag aag att aaa gca gcc tat 328 Thr Tyr Asp Phe Thr Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala Tyr 30 35 40 ctc agt act att tct aaa gac ctg att aca tat atg agt ggg acc aaa 376 Leu Ser Thr Ile Ser Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser Gly Thr Lys 45 50 55 agt acc gag ttc aac aac acc gtc tct tgt agc aat cgg cca cat tgc 424 Ser Thr Glu Phe Asn Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg Pro His Cys 60 65 70 75 ctt act gaa atc cag agc cta acc ttc aat ccc acc gcc ggc tgc gcg 472 Leu Thr Glu Ile Gln Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Ala Gly Cys Ala 80 85 90 tcg ctc gcc aaa gaa atg ttc gcc atg aaa act aag gct gcc tta gct 520 Ser Leu Ala Lys Glu Met Phe Ala Met Lys Thr Lys Ala Ala Leu Ala 95 100 105 atc tgg tgc cca ggc tat tcg gaa act cag ata aat gct act cag gca 568 Ile Trp Cys Pro Gly Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala Thr Gln Ala |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 110 | 115 | 120 | |
| atg aag aag agg aga aaa agg aaa gtc aca acc aat aaa tgt ctg gaa Met Lys Lys Arg Arg Lys Arg Lys Val Thr Thr Asn Lys Cys Leu Glu 125 130 135 | | | 616 |
| caa gtg tca caa tta caa gga ttg tgg cgt cgc ttc aat cga cct tta Gln Val Ser Gln Leu Gln Gly Leu Trp Arg Phe Asn Arg Pro Leu 140 145 150 155 | | | 664 |
| ctg aaa cca cag taaaccatct ttattatggt catatccac agccccaaat Leu Lys Gln Gln | | | 716 |
| aaatcatctt tattaagtta aaaaaaa | | | 743 |
| <210> 2 <211> 159 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 2 Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser Val Ser Phe Arg Lys 1 5 10 15 | | | |
| Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu Thr Tyr Asp Phe Thr 20 25 30 | | | |
| Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala Tyr Leu Ser Thr Ile Ser 35 40 45 | | | |
| Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser Gly Thr Lys Ser Thr Glu Phe Asn 50 55 60 | | | |
| Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg Pro His Cys Leu Thr Glu Ile Gln 65 70 75 80 | | | |
| Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Ala Gly Cys Ala Ser Leu Ala Lys Glu 85 90 95 | | | |
| Met Phe Ala Met Lys Thr Lys Ala Ala Leu Ala Ile Trp Cys Pro Gly 100 105 110 | | | |
| Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala Thr Gln Ala Met Lys Lys Arg Arg 115 120 125 | | | |
| Lys Arg Lys Val Thr Thr Asn Lys Cys Leu Glu Gln Val Ser Gln Leu 130 135 140 | | | |
| Gln Gly Leu Trp Arg Arg Phe Asn Arg Pro Leu Leu Lys Gln Gln 145 150 155 | | | |
| <210> 3 <211> 1116 <212> ДНК <213> Homo sapiens | | | |
| <220> <221> КОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ <222> (1)..(1116) | | | |
| <400> 3 atg ggg cgg ctg gtt ctg ctg tgg gga gct gcc gtc ttt ctg ctg gga Met Gly Arg Leu Val Leu Leu Trp Gly Ala Ala Val Phe Leu Leu Gly 1 5 10 15 | | | |
| ggc tgg atg ttg ggg caa gga gca gca gaa gga gta cag att Gly Trp Met Ala Leu Gly Gln Gly Ala Ala Glu Gly Val Gln Ile 20 25 30 | | | |
| cag atc atc tac ttc aat tta gaa acc gtc cag gtc aca tgg aat gcc Gln Ile Ile Tyr Phe Asn Leu Glu Thr Val Gln Val Thr Trp Asn Ala 35 40 45 | | | |
| agc aaa tac tcc agg acc aac tcc act ttc cac tac aga ttc aac ggt Ser Lys Tyr Ser Arg Thr Asn Leu Thr Phe His Tyr Arg Phe Asn Gly 50 55 60 | | | |
| gat gag gcc tat gac cag tgc acc aac tac ctt ctc cag gaa ggt cac Asp Glu Ala Tyr Asp Gln Cys Thr Asn Tyr Leu Leu Gln Glu Gly His 65 70 75 80 | | | |
| act tca ggg tgc ctc cta gac gca gag cag cga gac gac att ctc tat Thr Ser Gly Cys Leu Leu Asp Ala Glu Gln Arg Asp Asp Ile Leu Tyr 85 90 95 | | | |
| ttc tcc atc agg aat ggg acg cac ccc gtt ttc acc gca agt cgc tgg Phe Ser Ile Arg Asn Gly Thr His Val Phe Thr Ala Ser Arg Trp 100 105 110 | | | |
| atg gtt tat tac ctg aaa ccc agt tcc ccc aag cac gtc aga ttt tcc Met Val Tyr Tyr Leu Lys Pro Ser Ser Pro Lys His Val Arg Phe Ser 115 120 125 | | | |
| tgg cat gag tat gca gtc acg tgc acg tgc ttt gac ctg tcc tac ggg Trp His Gln Asp Ala Val Thr Val Cys Ser Asp Leu Ser Tyr Gly 130 135 140 | | | |
| gat ctc ctc tat gag gtt cag tac cgg agc ccc ttc gac acc gag tgg Asp Leu Leu Tyr Glu Val Gln Tyr Arg Ser Pro Phe Asp Thr Glu Trp 145 150 155 160 | | | |
| cag tcc aaa cag gaa aat acc tgc aac gtc acc ata gaa ggc ttg gat Gln Ser Lys Gln Glu Asn Thr Cys Asn Val Thr Ile Glu Gly Leu Asp 165 170 175 | | | |
| gcc gag aag tgt tac ttc tgg gtc agg gtc aag gct atg gag gat Ala Glu Lys Cys Tyr Ser Phe Trp Val Arg Val Lys Ala Met Glu Asp 180 185 190 | | | |
| gta tat ggg cca gac aca tac cca agc gac tgg tca gag gtc aca tgc Val Tyr Gly Pro Asp Ile Arg Pro Ser Asp Trp Ser Glu Val Thr Cys 195 200 205 | | | |
| tgg cag aga ggc gag att cgg gat gcc ttt gca gag aca cca acg cct Trp Glu Arg Gly Glu Ile Arg Asp Ala Cys Ala Glu Thr Pro Thr Pro 210 215 220 | | | |
| ccc aaa cca aag ctg tcc aaa ttt att tta att tcc agc ctg gcc atc Pro Lys Pro Lys Leu Ser Lys Phe Ile Ser Ile Ser Ser Leu Ala 240 225 230 235 | | | |
| ctt ctg atg gtc tct ctc ctt ctg tct tta tgg aaa tta tgg aga Leu Leu Met Val Ser Leu Leu Leu Ser Ser Leu Trp Lys Leu Trp Arg 245 250 255 | | | |
| gtg aag aag ttt ctc att ccc agc gtg cca gac ccc aaa tcc atc ttc Val Lys Lys Phe Leu Ile Pro Ser Val Pro Asp Pro Lys Ser Ile Phe 260 265 270 | | | |
| ccc ggg ctc ttt gag ata cac caa ggg aac ttc cag gag tgg atc aca Pro Gly Leu Phe Glu Ile His Gln Gly Asn Phe Gln Glu Trp Ile Thr 275 280 285 | | | |

gac acc cag aac gtg gcc cac ctc cac aag atg gca ggt gca gag caa
 Asp Thr Gln Asn Val Ala His Leu His Lys Met Ala Gly Ala Glu Gln 912
 290 295 300
 gaa agt ggc ccc gag gag ccc ctg gta gtc cag ttg gcc aag act gaa
 Glu Ser Gly Pro Glu Glu Pro Leu Val Val Gln Leu Ala Lys Thr Glu 960
 305 310 315 320
 gcc gag tct ccc agg atg ctg gac cca cag acc gag gag aaa gag gcc
 Ala Glu Ser Pro Arg Met Leu Asp Pro Gln Thr Glu Glu Lys Glu Ala 1008
 325 330 335
 tct ggg gga tcc ctc cag ctt ccc cac cag ccc ctc caa ggc ggt gat
 Ser Gly Gly Ser Leu Gln Leu Pro His Gln Pro Leu Gln Gly Gly Asp 1056
 340 345 350
 gtg gtc aca atc ggg ggc ttc acc ttt gtg atg aat gac cgc tcc tac
 Val Val Thr Ile Gly Gly Phe Thr Phe Val Met Asn Asp Arg Ser Tyr 1104
 355 360 365
 gtc gcg ttg tga
 Val Ala Leu 370
 1116
 <210> 4
 <211> 371
 <212> БЕЛОС
 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 Met Gly Arg Leu Val Leu Leu Trp Gly Ala Ala Val Phe Leu Leu Gly 1
 5 10 15
 Gly Trp Met Ala Leu Gly Gln Gly Ala Ala Glu Gly Val Gln Ile 20
 25 30
 Gln Ile Ile Tyr Phe Asn Leu Glu Thr Val Gln Val Thr Trp Asn Ala 35
 40 45
 Ser Lys Tyr Ser Arg Thr Asn Leu Thr Phe His Tyr Arg Phe Asn Gly 50
 55 60
 Asp Glu Ala Tyr Asp Gln Cys Thr Asn Tyr Leu Leu Gln Glu Gly His 65
 70 75 80
 Thr Ser Gly Cys Leu Leu Asp Ala Glu Gln Arg Asp Asp Ile Leu Tyr 85
 90 95
 Phe Ser Ile Arg Asn Gly Thr His Pro Val Phe Thr Ala Ser Arg Trp 100
 105 110
 Met Val Tyr Tyr Leu Lys Pro Ser Ser Pro Lys His Val Arg Phe Ser 115
 120 125
 Trp His Gln Asp Ala Val Thr Val Thr Cys Ser Asp Leu Ser Tyr Gly 130
 135 140
 Asp Leu Leu Tyr Glu Val Gln Tyr Arg Ser Pro Phe Asp Thr Glu Trp 145
 150 155 160
 Gln Ser Lys Gln Glu Asn Thr Cys Asn Val Thr Ile Glu Gly Leu Asp 165
 170 175
 Ala Glu Lys Cys Tyr Ser Phe Trp Val Arg Val Lys Ala Met Glu Asp 180
 185 190
 Val Tyr Gly Pro Asp Thr Tyr Pro Ser Asp Trp Ser Glu Val Thr Cys 195
 200 205
 Trp Gln Arg Gly Glu Ile Arg Asp Ala Cys Ala Glu Thr Pro Thr Pro 210
 215 220
 Pro Lys Pro Lys Leu Ser Lys Phe Ile Leu Ile Ser Ser Leu Ala Ile 225
 230 235 240
 Leu Leu Met Val Ser Leu Leu Leu Ser Leu Trp Lys Leu Trp Arg 245
 250 255
 Val Lys Lys Phe Leu Ile Pro Ser Val Pro Asp Pro Lys Ser Ile Phe 260
 265 270
 Pro Gly Leu Phe Glu Ile His Gln Gly Asn Phe Gln Glu Trp Ile Thr 275
 280 285
 Asp Thr Gln Asn Val Ala His Leu His Lys Met Ala Gly Ala Glu Gln 290
 295 300
 Glu ser Gly Pro Glu Glu Pro Leu Val Val Gln Leu Ala Lys Thr Glu 305
 310 315 320
 Ala Glu Ser Pro Arg Met Leu Asp Pro Gln Thr Glu Glu Lys Glu Ala 325
 330 335
 Ser Gly Gly Ser Leu Gln Leu Pro His Gln Pro Leu Gln Gly Gly Asp 340
 345 350
 Val Val Thr Ile Gly Gly Phe Thr Phe Val Met Asn Asp Arg Ser Tyr 355
 360 365
 Val Ala Leu 370
 33
 <210> 5
 <211> 33
 <212> БЕЛОС
 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 caaggagaca gcctcagaag ctattatgca agc
 Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser

| | | |
|--|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
| <210> 7 <211> 33 <212> ДНК <213> Homo sapiens | | |
| <400> 7 caaggagaca gcctcagaac ctattatgca agc | | |
| 33 | | |
| <210> 8 <211> 11 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | | |
| <400> 8 Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser 1 5 10 | | |
| <210> 9 <211> 42 <212> ДНК <213> Homo sapiens | | |
| <400> 9 actgggagca gctccaacat cggggcaggt ttgtatgtac ac | | |
| 42 | | |
| <210> 10 <211> 14 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | | |
| <400> 10 Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Phe Asp Val His 1 5 10 | | |
| <210> 11 <211> 42 <212> ДНК <213> Homo sapiens | | |
| <400> 11 actgggagca gctccaacat cggggcaggt ttgtatgtc ac | | |
| 42 | | |
| <210> 12 <211> 33 <212> ДНК <213> Homo sapiens | | |
| <400> 12 gggggaaca accttggaaag taaaagtgtg cac | | |
| 33 | | |
| <210> 13 <211> 11 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | | |
| <400> 13 Gly Gly Asn Asn Leu Gly Ser Lys Ser Val His 1 5 10 | | |
| <210> 14 <211> 33 <212> ДНК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 14 tctggagata aattggggta taaaatatgtc tgc | | |
| 33 | | |
| <210> 15 <211> 11 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | | |
| <400> 15 Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Cys 1 5 10 | | |
| <210> 16 <211> 33 <212> ДНК <213> Homo sapiens | | |
| <400> 16 caaggagaca gcctcagaat ctttatgca aac | | |
| 33 | | |
| <210> 17 <211> 11 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | | |
| <400> 17 Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ile Phe Tyr Ala Asn 1 5 10 | | |
| <210> 18 <211> 33 <212> ДНК <213> Homo sapiens | | |
| <400> 18 cggcaaatc agtacattag cacctattta aat | | |
| 33 | | |
| <210> 19 <211> 11 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | | |
| <400> 19 Arg Ala Asn Gln Tyr Ile Ser Thr Tyr Leu Asn 1 5 10 | | |
| <210> 20 <211> 51 <212> ДНК <213> Homo sapiens | | |
| <400> 20 aagtccagcc agagtgtttt aaacagctcc aacaataaga actacttagc t | | |
| 51 | | |
| <210> 21 <211> 17 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | | |
| <400> 21 Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asn Ser Ser Asn Asn Lys Tyr Leu 1 5 10 15 | | |

Ala

<210> 22
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 22
cggcgagtc aggtttag tagctggta gcc 33

<210> 23
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 23
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 24
<211> 48
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 24
aggctagtc aaagccctcg ctacagtat ggagacacct acttgaat 48

<210> 25
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 25
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 26
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 26
cggcgagtc aggtttag cagctggta gcc 33

<210> 27
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 27
Arg Ala Ser Gln Gly Leu Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 28
<211> 48
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 28
aggctagtc aaagccctcg ctacagtat gaaacacct acttgaat 48

<210> 29
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 29
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 30
<211> 48
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 30
aggctagtc aaagccctcat atacagtat gaaacacctt acttgaat 48

<210> 31
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 31
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ile Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 32
<211> 48
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 32
aggctagtc aaagccctcg atacagtat gaaacacctt acttgaat 48

<210> 33
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 33
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 34
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 34
cggcgagtc aggtttag cagctggta gcc 33

<210> 35
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 35
Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 36
<211> 42
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 36

ggcttgaact ctggctcagt ctctactagt tactccca gc 42

<210> 37
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 37
Gly Leu Asn Ser Gly Ser Val Ser Thr Ser Tyr Phe Pro Ser
1 5 10

<210> 38
<211> 48
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 38
aggcttagtc aaagcctcg ctacagtat ggagacacct acttgaat 48

<210> 39
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 39
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 40
<211> 42
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 40
actggagca gctccaacat tggggcggt tatgttgtac at 42

<210> 41
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 41
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His
1 5 10

<210> 42
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 42
aagtccagcc agagtgtttt atacaactcc aacaataaga actacttagc t 51

<210> 43
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 43
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Asn Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 44
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 44
tctgggata aattggggta taaaatttgc ttc 33

<210> 45
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 45
Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Phe Ala Phe
1 5 10

<210> 46
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 46
caaggagaca gcctcagaag ctatcatgca agc 33

<210> 47
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 47
Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr His Ala Ser
1 5 10

<210> 48
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 48
tctgggata atttggggta taaatatatt tgc 33

<210> 49
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 49
Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asp Lys Tyr Ile Cys
1 5 10

<210> 50
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 50
tctggagata aattggggta aagctatgct tgc 33

<210> 51
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 51
 Ser Gly Asp Lys Leu Gly Glu Ser Tyr Ala Cys
 1 5 10

<210> 52
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 52
 ggtaaaaact accggccctc a 21

<210> 53
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 53
 Gly Lys Asn Tyr Arg Pro Ser
 1 5

<210> 54
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 54
 gataaaaaca accggccctc a 21

<210> 55
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 55
 Asp Lys Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 56
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 56
 gataacaaca atcgccctc a 21

<210> 57
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 57
 Asp Asn Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 58
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 58
 gataacaaca atcgccctc a 21

<210> 59
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 59
 gatgatagcg accggccctc a 21

<210> 60
 <211>
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 60
 Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5

<210> 61
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 61
 caagataaga agcgccctc a 21

<210> 62
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 62
 Gln Asp Lys Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 63
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 63
 caagataaca agcgccctc a 21

<210> 64
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 64
 Gln Lys Asn Lys Pro Arg Pro Ser
 1 5

<210> 65
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 65
 Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 66
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 66
ggtaaaaaaca accggccctc a 21

<210> 67
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 67
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 68
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 68
gctgcattca gtttgcaaag t 21

<210> 69
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 69
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 70
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 70
tggacatcca cccgggaagg c 21

<210> 71
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 71
Trp Thr Ser Thr Arg Glu Gly
1 5

<210> 72
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 72
actgcattca gtttgcaaag t 21

<210> 73
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 73
Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 74
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 74
aaggttctca actgggactc t 21

<210> 75
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 75
Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser
1 5

<210> 76
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 76
aacacatcca gtttgcaaag t 21

<210> 77
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 77
Asn Thr Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 78
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 78
actacatcca gtttgcaaag t 21

<210> 79
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 79
Thr Thr Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 80
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 80
aaggttctt actgggactc t 21

<210> 81
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 81
Lys Val Ser Tyr Trp Asp Ser

| | |
|--|---|
| <p>1 5</p> <p><210> 82 <211> 21 <212> ДНК <213> Homo sapiens</p> <p><400> 82 aatgcatacca gtttgcaaag t</p> <p><210> 83 <211> 7 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens</p> <p><400> 83 Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser 1 5</p> <p><210> 84 <211> 21 <212> ДНК <213> Homo sapiens</p> <p><400> 84 agcacaaaca gtcgcttcc t</p> <p><210> 85 <211> 7 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens</p> <p><400> 85 Ser Thr Asn Ser Pro Ser Ser 1 5</p> <p><210> 86 <211> 7 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens</p> <p><400> 86 Asn Thr Ser Ser Lys Gln Ser 1 5</p> <p><210> 87 <211> 21 <212> ДНК <213> Homo sapiens</p> <p><400> 87 ggttaacagca atcgccccctc a</p> <p><210> 88 <211> 7 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens</p> <p><400> 88 Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser 1 5</p> <p><210> 89 <211> 21</p> <p><212> ДНК <213> Homo sapiens</p> <p><400> 89 tgggcttcta cccggaaatc c</p> <p><210> 90 <211> 7 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens</p> <p><400> 90 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser 1 5</p> <p><210> 91 <211> 21 <212> ДНК <213> Homo sapiens</p> <p><400> 91 caagataga ca agcgccccctc a</p> <p><210> 92 <211> 7 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens</p> <p><400> 92 Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser</p> <p><210> 93 <211> 21 <212> ДНК <213> Homo sapiens</p> <p><400> 93 ggtgaataaca accggccccctc a</p> <p><210> 94 <211> 7 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens</p> <p><400> 94 Gly Glu Asn Asn Arg Pro Ser</p> <p><210> 95 <211> 21 <212> ДНК <213> Homo sapiens</p> <p><400> 95 caagattaca agcgccccctc a</p> <p><210> 96 <211> 7 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens</p> <p><400> 96 Gln Asp Tyr Lys Arg Pro Ser</p> | <p>21</p> |
|--|---|

| | |
|--|----|
| <210> 97 <211> 35 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 97 aactcccccggg acagaagtgg taaccatctg gtgtt | 35 |
| <210> 98 <211> 11 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 98 Asn Ser Arg Asp Arg Ser Gly Asn His Leu Val 1 5 10 | |
| <210> 99 <211> 37 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 99 aactcccccggg acacgagtga taaccatcta gtggtat | 37 |
| <210> 100 <211> 12 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 100 Asn Ser Arg Asp Ser Ser Asp Asn His Leu Val Val 1 5 10 | |
| <210> 101 <211> 40 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 101 cagtcctatg acagcaacct gagtggttcg atttggttt | 40 |
| <210> 102 <211> 13 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 102 Gln Ser Tyr Asp Ser Asn Leu Ser Gly Ser Ile Val Val 1 5 10 | |
| <210> 103 <211> 40 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 103 cagtcctatg acagcaacct gagtggttcg atttggttat | 40 |
| <210> 104 <211> 34 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 104 cagggtgtggg atatgtatgtat tgatcatgtg gtat | 34 |
| <210> 105 <211> 11 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 105 Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val 1 5 10 | |
| <210> 106 <211> 28 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 106 caggcgtgtggg acagcagcac tgcgttat | 28 |
| <210> 107 <211> 9 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 107 Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val 1 5 | |
| <210> 108 <211> 28 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 108 caggcgtgtggg acagcaccac tgcgttat | 28 |
| <210> 109 <211> 9 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 109 Gln Ala Trp Asp Ser Thr Thr Ala Ile 1 5 | |
| <210> 110 <211> 34 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 110 aactcccccggg acacgagtgg taaccatgtg gtat | 34 |
| <210> 111 <211> 11 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 111 Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val 1 5 10 | |

| | | |
|---|----|--|
| <210> 112 | | |
| <211> 28 | | |
| <212> ДНК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 112 | | |
| cagcagagct acactacccc gatcacct | 28 | |
| <210> 113 | | |
| <211> 9 | | |
| <212> БЕЛОК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 113 | | |
| Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Ile Thr | 5 | |
| 1 | | |
| <210> 114 | | |
| <211> 28 | | |
| <212> ДНК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 114 | | |
| cagcagtatt ttactactcc gtggacgt | 28 | |
| <210> 115 | | |
| <211> 9 | | |
| <212> БЕЛОК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 115 | | |
| Gln Gln Tyr Phe Thr Thr Pro Trp Thr | 5 | |
| 1 | | |
| <210> 116 | | |
| <211> 28 | | |
| <212> ДНК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 116 | | |
| caacaggctg acagttccc gctcaact | 28 | |
| <210> 117 | | |
| <211> 9 | | |
| <212> БЕЛОК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 117 | | |
| Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Leu Thr | 5 | |
| 1 | | |
| <210> 118 | | |
| <211> 28 | | |
| <212> ДНК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 118 | | |
| atgcaggta cacactggcc tccggcct | 28 | |
| <210> 119 | | |
| <211> 9 | | |
| <212> БЕЛОК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 119 | | |
| Met Gln Gly Thr His Trp Pro Pro Ala | 5 | |
| 1 | | |
| <210> 120 | | |
| <211> 28 | | |
| <212> ДНК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 120 | | |
| caacaggcta acagttccc tctcaactt | 28 | |
| <210> 121 | | |
| <211> 9 | | |
| <212> БЕЛОК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 121 | | |
| Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr | 5 | |
| 1 | | |
| <210> 122 | | |
| <211> 27 | | |
| <212> ДНК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 122 | | |
| atgcaggta cacactggcc tccggcct | 27 | |
| <210> 123 | | |
| <211> 28 | | |
| <212> ДНК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 123 | | |
| caacaggctg acagttccc tctcaactt | 28 | |
| <210> 124 | | |
| <211> 31 | | |
| <212> ДНК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 124 | | |
| gtgtgtata tggtagagg cattttggtg t | 31 | |
| | | |
| <210> 125 | | |
| <211> 10 | | |
| <212> БЕЛОК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 125 | | |
| val Leu Tyr Met Gly Arg Gly Ile Trp val | 10 | |
| 1 | | |
| <210> 126 | | |
| <211> 37 | | |
| <212> ДНК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 126 | | |
| aaagcatggg ataacagcct gaatgctaa ggggtat | 37 | |
| <210> 127 | | |
| <211> 12 | | |
| <212> БЕЛОК | | |

| | |
|---|----|
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 127 | |
| Lys Ala Trp Asp Asn Ser Leu Asn Ala Gln Gly Val | |
| 1 5 10 | |
| <210> 128 | |
| <211> 28 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 128 | 28 |
| cagcaatttt atggccctcc tctcactt | |
| <210> 129 | |
| <211> 9 | |
| <212> БЕЛОК | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 129 | |
| Gln Gln Phe Tyr Gly Pro Pro Leu Thr | |
| 1 5 | |
| <210> 130 | |
| <211> 30 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 130 | 30 |
| caggcgtggg acagcagcgc cggggggta | |
| <210> 131 | |
| <211> 10 | |
| <212> БЕЛОК | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 131 | |
| Gln Ala Trp Asp Ser Ser Ala Gly Gly Val | |
| 1 5 10 | |
| <210> 132 | |
| <211> 34 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 132 | 34 |
| aattatcgaa acaaactgtgg taaccatctg gtgt | |
| <210> 133 | |
| <211> 11 | |
| <212> БЕЛОК | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 133 | |
| Asn Tyr Arg Asp Asn Ser Gly Asn His Leu Val | |
| 1 5 10 | |
| <210> 134 | |
| <211> 28 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 134 | 28 |
| caggcgtggg acagaagtac tgtactat | |
| <210> 135 | |
| <211> 9 | |
| <212> БЕЛОК | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 135 | |
| Gln Ala Trp Asp Arg Ser Thr Val Leu | |
| 1 5 | |
| <210> 136 | |
| <211> 15 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 136 | 15 |
| aactatggca tgcac | |
| <210> 137 | |
| <211> 5 | |
| <212> БЕЛОК | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 137 | |
| Asn Tyr Gly Met His | |
| 1 5 | |
| <210> 138 | |
| <211> 15 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 138 | 15 |
| gattttacca tgcac | |
| <210> 139 | |
| <211> 5 | |
| <212> БЕЛОК | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 139 | |
| Asp Phe Thr Met His | |
| 1 5 | |
| <210> 140 | |
| <211> 15 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 140 | 15 |
| gactactata tgtac | |
| <210> 141 | |
| <211> 5 | |
| <212> БЕЛОК | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 141 | |
| Asp Tyr Tyr Met Tyr | |
| 1 5 | |
| <210> 142 | |
| <211> 15 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Homo sapiens | |

<400> 142
ggcgactata tgcac 15

<210> 143
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 143
Gly Asp Tyr Met His
1 5

<210> 144
<211> 15
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 144
acctatggca tgcac 15

<210> 145
<211> 5
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 145
Thr Tyr Gly Met His
1 5

<210> 146
<211> 15
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 146
agctatggca ttcac 15

<210> 147
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 147
Ser Tyr Gly Ile His
1 5

<210> 148
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 148
agtggtggtt actactggag c 21

<210> 149
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 149
Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 150
<211> 15
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 150
agctatggca tgcac 15

<210> 151
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 151
Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 152
<211> 15
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 152
agttatggca tgcac 15

<210> 153
<211> 13
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 153
agttatacgca tgaac 15

<210> 154
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 154
Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 155
<211> 15
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 155
agttatggca tgctc 15

<210> 156
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 156
Ser Tyr Gly Met Leu
1 5

<210> 157
<211> 15
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 157

agctatgcca tgagc 15

<210> 158
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 158
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 159
<211> 15
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 159
ggctatgtca tgact

15

<210> 160
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 160
Gly Tyr Val Met Thr
1 5

<210> 161
<211> 15
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 161
ggctactata tgcac

15

<210> 162
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 162
Gly Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 163
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 163
Asp Phe Thr Met His
1 5

<210> 164
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 164
gttatatgtt atgatggaag taataataac tatgcagact ccgtgaagg c

51

<210> 165
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 165
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 166
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 166
cttatttagtt gggatgggtgg tagcacatac tatgcagact ctgtgaagg c

51

<210> 167
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 167
Leu Ile Ser Trp Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 168
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 168
tggatcaacc ctaacagtgg tggcacaaac tatgtacaga agtttcagg c

51

<210> 169
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 169
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Val Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 170
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 170
tggatcaacc ctaacagtgg tggcacaaac catgcacgga agtttcagg c

51

<210> 171
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 171
tggatcaacc ctaacagtgg tggcacaaac catgcacgga agtttcagg c

<400> 171
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn His Ala Arg Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 172
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 172
gttataatggat atgatggaaag taataaacac tatgcagact ccgtgaagg c 51

<210> 173
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 173
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 174
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 174
gttataatcat atgatggaaag ttataaatac tatgcagact ccgtgaagg c 51

<210> 175
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 175
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 176
<211> 48
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 176
ttccatccatt acagtgggac cacctactac aaccgtccc tcaagat 48

<210> 177
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 177
Phe Ile His Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 178
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 178
gttataatcat atgatggaaag taataaatac tatgcagact ccgtgaagg c 51

<210> 179
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 179
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 180
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 180
gttataatggat atgatggaaag taatacatac tatgcagact ccgtgaagg c 51

<210> 181
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 181
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 182
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 182
gttataatggat atgatggaaag tagtaatac tatgcagact ccgtgaagg c 51

<210> 183
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 183
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 184

<211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 184
 tacattatgt gtcgtactag tagcgtatac tacgcagact ctgtgaagg c 51

 <210> 185
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 185
 Tyr Ile Ser Gly Arg Thr Ser Ser Val Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

 Gly

 <210> 186
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 186
 gttataatggt ttgatggaag taataaatac tatgcggact ccgtgaagg c 51

 <210> 187
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 187
 Val Ile Trp Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

 Gly

 <210> 188
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 188
 gttttatggt ttgatggaag ttataaaac tatgcagact ccgtgaagg c 51

 <210> 189
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 189
 Val Leu Trp Phe Asp Gly Ser Tyr Lys Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

 Gly

 <210> 190
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 190
 gcaattatgt gtatgtggg aagtacacac tacgcagact ccgtgaagg c 51

 <210> 191
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 191
 Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

 Gly

 <210> 192
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 192
 ggaattatgt gtatgtggg tagcacatac tacgcagact ccgtgaagg c 51

 <210> 193
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 193
 Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

 Gly

 <210> 194
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 194
 tggatcaacc ctaacaatgg tggcacaaaac tatggacaga agtttcaggg c 51

 <210> 195
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 195
 Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Gly Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

 Gly

 <210> 196
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 196
 gttatataatggt atgatggaag taataaatac tatgttagact ccgtgaagg c 51

<210> 197
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 197
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 198
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 198
gctattatgc gtagtggtag taccacatac tacgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 199
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 199
Ala Ile Ser Arg Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 200
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 200
gttaaatggc atgaaggaag taataaaatac tatggagact ccgtgaaggg c 51

<210> 201
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 201
gctattatggc atagtggccg tagcacatac tacgcaggct ccgtgaaggg c 51

<210> 202
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 202
Ala Ile Ser Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 203

<211> 36
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 203
ctagtgccg ctaccaacta ctacggatcg gacgtc 36

<210> 204
<211> 12
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 204
Leu Val Gly Ala Thr Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 205
<211> 30
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 205
ccttactact actttacgg tatggacgta 30

<210> 206
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 206
Pro Tyr Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 207
<211> 36
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 207
gatggggta gcagtggctg gccctcttt gcctac 36

<210> 208
<211> 12
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 208
Asp Gly Gly Ser Ser Gly Trp Pro Leu Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 209
<211> 36
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 209
gatggggta ccagtggctg gccactcttt gactat

<210> 210
<211> 12
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 210
Asp Arg Gly Thr Ser Gly Trp Pro Leu Phe Asp Tyr

| | | | |
|---|---|----|--|
| 1 | 5 | 10 | |
| <210> 211 <211> 39 <212> ДНК <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 211 gccccctcagt gggactgtat tcatgaagct ttttatatc 39 | | | |
| <210> 212 <211> 13 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 212 Ala Pro Gln Trp Glu Leu Val His Glu Ala Phe Asp Ile 1 5 10 | | | |
| <210> 213 <211> 51 <212> ДНК <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 213 ggggacttctt ggaacgacag attaaactac tacttctacg atatggacgt c 51 | | | |
| <210> 214 <211> 17 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 214 Gly Asp Ser Trp Asn Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Phe Tyr Asp Met Asp 1 5 10 15 | | | |
| val | | | |
| <210> 215 <211> 36 <212> ДНК <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 215 gaagtttgca gtcgtcgagg taactgggtc gacccc 36 | | | |
| <210> 216 <211> 12 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 216 Glu Val Gly Ser Ser Ser Gly Asn Trp Phe Asp Pro 1 5 10 | | | |
| <210> 217 <211> 45 <212> ДНК <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 217 gaggccggg cgtatagcag tggctggtag gccgccttg actac 45 | | | |
| <210> 218 <211> 15 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 218 Glu Val Arg Ala Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Ala Ala Phe Asp Tyr 1 5 10 15 | | | |
| <210> 219 <211> 48 <212> ДНК <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 219 gtaaagaatg ggagactacta cgaacagtat tactacggta tggacgtc 48 | | | |
| <210> 220 <211> 16 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 220 Val Arg Ser Gly Ser Tyr Tyr Glu Gln Tyr Tyr Gly Met Asp Val 1 5 10 15 | | | |
| <210> 221 <211> 36 <212> ДНК <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 221 atgtggatct actacgacta ctacggtagt gacgtc 36 | | | |
| <210> 222 <211> 12 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 222 Ser Gly Ile Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val 1 5 10 | | | |
| <210> 223 <211> 48 <212> ДНК <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 223 ggggcagccca ctgctataga ttactactac tcctacggta tggacgtc 48 | | | |
| <210> 224 <211> 16 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 224 Gly Ala Ala Thr Ala Ile Asp Tyr Tyr Ser Tyr Gly Met Asp Val 1 5 10 15 | | | |
| <210> 225 <211> 48 <212> ДНК <213> Homo sapiens | | | |

| | |
|---|----|
| <400> 225 ggggggggta taccagttagc tgactactac tactacggta tggacgtc | 48 |
| <210> 226 <211> 16 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | |
| <400> 226 Gly Gly Gly Ile Pro Val Ala Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val 1 5 10 15 | |
| <210> 227 <211> 48 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 227 ggggggggta tagcagtggc tgactactac ttctacggta tggacgtc | 48 |
| <210> 228 <211> 16 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | |
| <400> 228 Gly Gly Gly Ile Ala Val Ala Asp Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val 1 5 10 15 | |
| <210> 229 <211> 48 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 229 ggggggggta tagcagtggc tgactactac tactacggta tggacgtc | 48 |
| <210> 230 <211> 16 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | |
| <400> 230 Gly Gly Gly Ile Ala Val Ala Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val 1 5 10 15 | |
| <210> 231 <211> 30 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 231 gatagtacaa ctatggccca ctttgactac | 30 |
| <210> 232 <211> 10 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | |
| <400> 232 Asp Ser Thr Thr Met Ala His Phe Asp Tyr 1 5 10 | |
| <210> 233 <211> 27 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 233 gatctcaact ggggagcttt tgatatac | 27 |
| <210> 234 <211> 9 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | |
| <400> 234 Asp Leu Asn Trp Gly Ala Phe Asp Ile | |
| 1 5 | |
| <210> 235 <211> 36 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 235 ggagacagct cgaactacta ctccggatg gacgtc | 36 |
| <210> 236 <211> 12 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | |
| <400> 236 Gly Asp Ser Ser Asn Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val 1 5 10 | |
| <210> 237 <211> 30 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 237 ggaaacttga acgacgtatc ttttgatatac | 30 |
| <210> 238 <211> 10 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | |
| <400> 238 Gly Asn Trp Asn Asp Asp Ala Phe Asp Ile | |
| 1 5 10 | |
| <210> 239 <211> 48 <212> ДНК <213> Homo sapiens | |
| <400> 239 atggggttta ctatggttcg gggagccctc tactacggta tggacgtc | 48 |
| <210> 240 <211> 16 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens | |
| <400> 240 | |

Met Gly Phe Thr Met Val Arg Gly Ala Leu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 241
 <211> 30
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 241
 ccgagatatttggactggttt attaggcgcac 30

<210> 242
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 242
 Arg Pro Tyr Phe Asp Trp Leu Leu Gly Asp
 1 5 10

<210> 243
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 243
 ggcgcacg actacgggtatctactac ggtatggacgc 42

<210> 244
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 244
 gatcgaggagg gagcgacttg gtactacggatggacgtc 39

<210> 245
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 245
 Asp Arg Glu Gly Ala Thr Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 246
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетическая консенсусная последовательность

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
 <222> (7) .. (7)
 <223> Val или Ile

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
 <222> (12) .. (12)
 <223> Asn или Asp

<400> 246
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Xaa Tyr Ser Asp Gly Xaa Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

<210> 247
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетическая консенсусная последовательность

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
 <222> (4) .. (4)
 <223> Tyr или Asn

<400> 247
 Lys Val Ser Xaa Trp Asp Ser
 1 5

<210> 248
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетическая консенсусная последовательность

<400> 248
 Met Gln Gly Thr His Gln Pro Pro Ala
 1 5

<210> 249
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетическая консенсусная последовательность

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
 <222> (5) .. (5)
 <223> Gly или Ser

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
 <222> (6) .. (6)
 <223> Leu или Ile

<400> 249
 Arg Ala Ser Gln Xaa Xaa Ser Ser Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 250
 <211>
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетическая консенсусная последовательность

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
 <222> (1) .. (1)

<223> Asn или Thr
<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
<222> (2)..(2)
<223> Thr или Ala

<400> 250
Xaa Xaa Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 251
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетическая консенсусная последовательность

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
<222> (4)..(4)
<223> Asn или Asp

<400> 251
Gln Gln Ala Xaa Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 252
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетическая консенсусная последовательность

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
<222> (3)..(3)
<223> Lys или Asn

<400> 252
Gln Asp Xaa Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 253
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетическая консенсусная последовательность

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
<222> (1)..(1)
<223> Ser или Asn

<400> 253
Xaa Tyr Gly Met His
1 5

<210> 254
<211> 17
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетическая консенсусная последовательность

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
<222> (4)..(4)
<223> Tyr или Phe

<400> 254
Val Ile Trp Xaa Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 255
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетическая консенсусная последовательность

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
<222> (5)..(5)
<223> Pro или Ala

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> Tyr или Phe

<400> 255
Gly Gly Gly Ile Xaa Val Ala Asp Tyr Tyr Xaa Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 256
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетическая консенсусная последовательность

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
<222> (8)..(8)
<223> Tyr или Asn

<400> 256
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Xaa Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 257
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетическая консенсусная
 последовательность

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
 <222> (1)..(1)
 <223> Asp или Gly

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
 <222> (2)..(2)
 <223> Тир или Asp

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
 <222> (5)..(5)
 <223> Тир или His

<400> 257
 Xaa Xaa Tyr Met Xaa
 1 5

<210> 258
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетическая консенсусная
 последовательность

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
 <222> (11)..(11)
 <223> Тир или His

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
 <222> (12)..(12)
 <223> Val или Ala

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
 <222> (13)..(13)
 <223> Gln или Arg

<400> 258
 Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Xaa Xaa Xaa Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 259
 <211> 12
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетическая консенсусная
 последовательность

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
 <222> (2)..(2)
 <223> Gly или Arg

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
 <222> (4)..(4)
 <223> Ser или Thr

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК
 <222> (11)..(11)
 <223> Ala или Asp

<400> 259
 Asp Xaa Gly Xaa Ser Gly Trp Pro Leu Phe Xaa Tyr
 1 5 10

<210> 260
 <211> 363
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 260
 caggtcagtc tggggaggc tggttccagc ctgggaggc cctgagactc 60
 tccttgcaag cgcttgatt caccttcaat aactatggca tgcactgggt ccggccaggct 120
 ccagggcaagg ggctggaggc ggtggcaggat atatggat atggaaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataga acagccttag agccgaggac agggctgtat attactgtgc gagtctatgt 300
 ggagctacca actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggc caccgtctcc 360
 tca

<210> 261
 <211> 121
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 261
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser 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

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
 85 90 95

Ala Ser Leu Val Gly Ala Thr Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 262
 <211> 326
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 262
 tcttctgagc tgactcgaga cccctgctgtg tctgtggcct tgggacacagac agtcaggatc 60
 acatgccaag gagacagcct cagaacgttat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120
 caggccccctg tacttgtcat ctctggtaaa aactaccggc cttcaggatcccagaccga 180
 ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tcacttgacca tcactggggc tcaggcgaa 240
 gatgaggctg actattactg taactcccg gacagaagtg gtaaccatct ggtgtttcg 300
 gcggaggggac caagctgacc gtccta 326

<210> 263
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 263
 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 Ser Tyr Tyr Ala
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 264
 <211> 360
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 264
 gaagtgcage tggtaggatc tgggggagtc gtggtagcagc ctggggggc cctgagactc 60
 tcctgtcgac cctctggatt cacctttgtat gattttacca tgactgggtt ccgtcaagct 120
 ccggggaaagg gtcgtggatg ggtctctctt attagttggg atgggttagtgcatactat 180
 gcagactctg tgaaggcccg attaccatc tccagagaca acagaaaaa cttccgttat 240
 atgcaaatcg acagtctgag aactgaggac agcccttgtt attactgtgc aagaggctt 300
 tactactact tctacggat ggacgtctgg gccaaggggc ccacgtcac cgctccctca 360

<210> 265
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 265
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Val Gln Pro Gly Gly 1
 5 10 15

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

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

Ser Leu Ile Ser Trp Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 266
 <211> 328
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 266
 tcttctgagc tgactcgaga cccctgctgtg tctgtggcct tgggacacagac agtcaggatc 60
 acatgccaag gagacagcct cagaacgttat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120
 caggccccctg tacttgtcat ctctggtaaa aacaaccggc cttcaggatcccagaccga 180
 ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tcacttgacca tcactggggc tcaggcgaa 240
 gatgaggctg actattactg taactcccg gacagctg ataaccatct agtgttattt 300
 cggcgaggagg accaagctgac ccgtccctca 328

<210> 267
 <211> 109
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 267
 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 Ile Leu Val Ile Ser
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 268
 <211> 363
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 268
 caggcgcagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggccctc agtgaaggc 60
 tcctgcagg ctctggata caccttaccgactata tgactgggt ggcacaggcc 120
 cctggacaag ggccctgagt gatggatgg atcaaccctta acagtggtg cacaactat 180
 gtacagaaatg ttcaggcagg ggtcaccatg accaggagaca cgtccatcg cacagccatc 240
 atggagctga gcaggatgg atccgcacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300
 ggtagcgcgtg gctggccctt cttggctac tggggctgg gaacccttgtt caccgtctcc 360
 tca .
 363

<210> 269
 <211> 121
 <212> БЕНОК
 <213> Homo sapiens

<400> 269
 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 Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
 35 40 45

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

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

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

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

Leu Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 270
 <211> 340
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 270
 cagtcgtgc tgacgcgcgc gcccctagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcctgcactg ggagcgcctg caacatcggg gcagggttg atgtacactg gtaccagcag 120
 cttccaggaa cagcccccaa actccatc tatgataaca acaatcgcc ctcagggttc 180
 cctgaccat tctctggctc caagtcggc acctcgcctt ccctggccat cactgggttc 240
 caggctggg atgaggctga ttattactgc cactccatag acagcaacct gagtgggttc 300
 atttgggttt ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccata 340

<210> 271
 <211> 113
 <212> БЕНОК
 <213> Homo sapiens

<400> 271
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Leu Ser Gly Ser Ile Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 100 105 110

Leu

<210> 272
 <211> 363
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 272
 caggcgcagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggccctc agtgaaggc 60

tcctgcaagg cttctggata catcttacc ggcgactata tgcaactgggt gcgcacaggcc 120
 cctggacaag ggctggagt gatggatgg atcaacccta acagtggtag cacaaaccat 180
 gcacggaaat ttcaggccag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcg cacagccatc 240
 atggagactga gcaggctgaa atctgacgac acggccgtgt attactgtgt gagagatagg 300
 ggttaccatg gctggccact ctttgactat tggggccagg gaactctgtt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 273
 <211> 121
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens

<400> 273
 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 Ile Phe Thr Gly Asp
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn His Ala Arg Lys Phe
 50 55 60

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

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

Val Arg Asp Arg Gly Thr Ser Gly Trp Pro Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 274
 <211> 340
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 274
 cagtcctgtgc tgacgcaggc gcccctcgtg tctggggccc caggcgcagg ggtcaccatc 60
 tcctgcactg ggagcgcgtc caacatggg gcagggtttt atgtgcactg gtaccacgt 120
 ctccaggaaat cagcccccaa actcctcattc ttgtataaca acaatgcctt ctcagggttc 180
 cctgaccatg tctctggctc caagtctggc acctcaggtt ccctggccat cactgggttc 240
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcaacct gatgggttcg 300
 atttgtgttat ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 340

<210> 275
 <211> 113
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens

<400> 275
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Leu Ser Gly Ser Ile Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 100 105 110

Leu

<210> 276
 <211> 378
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 276
 caggtgcacgc tggggggatc tggggggggc gtgggtccacg ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcacg cctctggatt cattttcgtt agctatggca ttcaactgggtt ccggccaggct 120
 ccagggaaagg ggctggagt ggtggcaggat ttatcatatg atggaaatgtt taaaatataat 180
 gcagactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtctgtat 240
 ctgcaataga acagccctgag agctgaggac acggctgtgtt attactgtgc gagagggac 300
 tccctggaaacg acagattaaa ctactactc tacgatatgg acgtctgggg ccaaggacc 360
 acgggtcaccg tctccctca 378

<210> 277
 <211> 126
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens

<400> 277
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

022796

| | | |
|--|-----|-----|
| 35 | 40 | 45 |
| Ala Val Ile Ser Tyr 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 |
| Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys | | |
| 85 | 90 | 95 |
| Ala Arg Gly Asp Ser Trp Asn Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Phe Tyr Asp | | |
| 100 | 105 | 110 |
| Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser | | |
| 115 | 120 | 125 |
| <210> 278 | | |
| <211> 319 | | |
| <212> ДНК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 278 | | |
| tcctatgagc tgactcaggg accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60 | | |
| acctgcctcg gagataaaatt gggggataaa tatgtttgtct ggttatcagca gaagccagcg 120 | | |
| cagtcctcg tgcgtgtcat ctataaatg aagaacgcgc cctcaggat ccttgagcga 180 | | |
| ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgtacca tcagcggggcc ccaggctatg 240 | | |
| gatgaggctg actattactg tcagggctgtgg gacagcagca ctgttgttatt tcggcggagg 300 | | |
| gaccaggctg accgtctta 319 | | |
| <210> 279 | | |
| <211> 106 | | |
| <212> БЕЛОК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 279 | | |
| Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Ala Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln 1 | | |
| 5 | 10 | 15 |
| Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala | | |
| 20 | 25 | 30 |
| Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr | | |
| 35 | 40 | 45 |
| Gln Asp Lys Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser | | |
| 50 | 55 | 60 |
| Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met | | |
| 65 | 70 | 75 |
| Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val | | |
| 85 | 90 | 95 |
| Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu | | |
| 100 | 105 | |
| <210> 280 | | |
| <211> 366 | | |
| <212> ДНК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 280 | | |
| cagggtcagc tgccaggatc gggccccaggaa ctgggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60 | | |
| acctgcactg ttcttgcgtgg ctccatcagc agttgtgtttt actactgtgg ctggatccgc 120 | | |
| cagcacccag ggaaggccct ggagtggatt gggttatcc attacatgg gaccacatc 180 | | |
| tacaaccctt ccctcaagag tcgacttacc ctatcgttag acacgtctaa gagccagttc 240 | | |
| tcccttgcgc tgaactctgtg gactgcggcg gacacggccg tggatattgt tgccgagagaa 300 | | |
| gttggcgtct cgtcggttaa ctgggttgcac ccctggggcc aggaaacctt ggtcaccgtc 360 | | |
| tccctca 366 | | |
| <210> 281 | | |
| <211> 122 | | |
| <212> БЕЛОК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 281 | | |
| 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 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu | | |
| 35 | 40 | 45 |
| Trp Ile Gly Phe Ile His Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser | | |
| 50 | 55 | 60 |
| Leu Lys Ser Arg Leu Thr Leu Ser Val Asp Thr Ser Lys Ser Gln Phe | | |
| 65 | 70 | 75 |
| Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr | | |
| 85 | 90 | 95 |
| Cys Ala Arg Glu Val Gly Ser Ser Ser Gly Asn Trp Phe Asp Pro Trp | | |
| 100 | 105 | 110 |
| Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser | | |
| 115 | 120 | |
| <210> 282 | | |
| <211> 319 | | |
| <212> ДНК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 282 | | |
| tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60 | | |
| acctgcctcg gagataaaatt gggggataaa tatgtttgtct ggttatcagca gaagccagcg 120 | | |

cagtcccctg tgggtgtcat ctatcaagat aacaagcggc cctcaggat ccctgagcga 180
ttcttcgtcgtt ccaactctgg gaacacagcc actttgacca tcagcggac ccaggctatg 240
gatgaggctg actattactg tcagggctgg gacagcacca ctgcgatatt tcggcgagg 300
gaccaagctg accgtccta 319

<210> 283
<211> 106
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 283
1 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
5 10 15

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

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

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

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

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

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 284
<211> 378
<212> БНК
<213> Homo sapiens

<400> 284
cagggtcagc tgggtggagtc tggggggggc gtgggtccagc ctggggggc cctgagactc 60
tcctgtcagc cctctggatt cacccctcgtt agctatggca ttactgggt ccggccaggct 120
ccaggcaagggc ggctgggggtt atatcatatg atggaaatggta taaaatactat 180
gcagactccg tgaaggggccc attccaccatc tccagagaca attccaaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatggc acagccctggc agctggggggc acggcgtgtt attackgtgc gagagggggc 300
tcctggaaacg acagatataa ctactacttc tacgatatgg acgtctgggg ccaaggggacc 360
acggtcacccg tctccctca 378

<210> 285
<211> 126
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 285
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser 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
85 90 95

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

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

<210> 286
<211> 319
<212> БНК
<213> Homo sapiens

<400> 286
tccatcgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacacagc agccaggatc 60
acctgtctg gagataaaattt gggggataaa tatgtttgtt ggtatcgca aaaggccaggc 120
cagtccctg tactggtcat ctatcaagat aacaagcggc cctcaggat ccctgagcga 180
ttctctggctt ccaactctgg gaacacagcc actttgacca tcagcggac ccaggctatg 240
gatgaggctg actattactg tcagggctgg gacagcacca ctgttgatt tcggcgagg 300
gaccaagctg accgtccta 319

<210> 287
<211> 106
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 287
1 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Pro Gly Gln
5 10 15

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

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

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

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

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

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 288
<211> 372
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 288
caggtgcagt tggggaggc tggttccagc ctggggaggc cctgagactc 60
tcctgtcag cgcttgata taccttaat agctatgca tgcactggg cgcggcgtt 120
ccaggcaag ggctggaggat atatgtatgat atggaaatggata tacatactat 180
gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca ttccaaagaa cactctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtt attactgtgc gagagaggc 300
cgggctata gcgttgcgtt gtacgcccgc ttggactact gggccaggg aaccttgttc 360
accgtcttca ca 372

<210> 289
<211> 124
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 289
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn 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 Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

<210> 290
<211> 325
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 290
tttttgcgtc tgactcgaga ccctgtgtg tctgtggct tggggacac agtcaggatc 60
acatgccaag gagacagctt cagaatcttt tatgcaaact ggtaccggca gaagccagga 120
caggccccctg tagttgtctt ctatggtaaa aacaaccggc cctcaggatcccggac 180
tttctgtggctt ccagctcgag aaacacagctt tccttgacca tcactggcgc tcaggcgaa 240
gatggggctg actattatggtaaactccggagacggcgtt gtaaccatgtt ggtatccgg 300
cgaggaggacc acgctgaccgc tccta 325

<210> 291
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 291
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 Ile Phe Tyr Ala
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 292
<211> 375
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 292
caggtgcagt tggggaggc tggttccagc ctggggaggc cctgagactc 60
tcctgtcag cgcttgattt cacccttgcgtt agttatggca tgcactgggtt cgcggcgtt 120
ccaggcaagg ggctggaggat ggtggcgtt atatgtatgat atggaaatggata taaaatctat 180
gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaaagaa cacccgttat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtt attactgtgc gagatgaa 300
agtggggactt actacgaaca gtattactac ggtatggacg tctggggcca agggaccac 360
gtcgccgtt cctca 375

<210> 293
 <211> 125
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 293
 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 Thr 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 Trp Tyr Asp Gly Ser Ser 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 Val Arg Ser Gly Ser Tyr Tyr Glu Gln Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Ala Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 294
 <211> 322
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 294
 gacatccaga tgaccaggc tccatccccc ctgtctgc cat ctgttagaga cagagtcc
 60
 atcacttgcc gggcaaatca gtacatttgc acctatttaa attgttatca gcagaaacca
 120
 gggaaagccc ctaaggccct gatttatgtt gcatccaggat tgcaaggatgg ggtccccatca
 180
 aggttcgtg gcatggatgg tgagacatgt ttactctca ccatcagcag tctgcacact
 240
 gaaggatgg caacttacta ctgtcagcag agctacaacta ccccgatcac ctttcggcca
 300
 agggacacga ctggagatta aa
 322
 <210> 295
 <211> 107
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 295
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Asn Gln Tyr Ile Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Phe Glu 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 296
 <211> 363
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 296
 gaggtgcagc tggggggatc tggggggatc tgggtacagc ctggggggatc cctggagactc
 60
 tcctgtcagc cctctggatt caccttcgtt agttatagca tgaactgggt ccggccaggct
 120
 ccaggaaagg ggctggatgtt gggttccatcc attagtggatc gtactatgtt cgtatactac
 180
 gcagacttcg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca atgcggaaaatccactgtat
 240
 ctgcacatca acagccgtt agacggaggac acggctgtt attactgtt gagaatgtgg
 300
 attactatcg actactacgg tatggacgtt tggggccaa ggaccacggat caccgtctcc
 360
 tca
 363
 <210> 297
 <211> 121
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 297
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Gly Arg Thr Ser Ser Val Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu His Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Ile Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly

| | | |
|--|-----|-----|
| 100 | 105 | 110 |
| Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser | | |
| 115 120 | | |
| <210> 298 | | |
| <211> 340 | | |
| <212> ДНК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 298 | | |
| gacatcgta tgacccagtc tccagactcc ttggctgtt ctctggcga gaggcccc 60 | | |
| atcaactcca agtccagcca gagtgtttt aacagctcca acaaataagaa ctacttagct 120 | | |
| tggttaccgc agaaaccagg acagcctccct aagctgctca ttactggac atccacccgg 180 | | |
| gaaggcggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cacttcacc 240 | | |
| atcagcagcc tgaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagta ttttactact 300 | | |
| ccgtggacgt ttccggccaa ggaccaagg ggagatcaa 340 | | |
| <210> 299 | | |
| <211> 113 | | |
| <212> БЕЛОК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 299 | | |
| Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly 1 | | |
| 5 10 15 | | |
| Glu Arg Ala Pro Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asn Ser | | |
| 20 25 30 | | |
| Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln | | |
| 35 40 45 | | |
| Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Glu Gly Gly Val | | |
| 50 55 60 | | |
| Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr | | |
| 65 70 75 80 | | |
| Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln | | |
| 85 90 95 | | |
| Tyr Phe Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile | | |
| 100 105 110 | | |
| Lys | | |
| <210> 300 | | |
| <211> 375 | | |
| <212> ДНК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 300 | | |
| cagggtcagc ttgtggatgc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggc cctgagactc 60 | | |
| tcctgtcgag cgctctgatt cacccctcgtt agtcatggc tgactgggt ccggccaggct 120 | | |
| ccaggcaagg ggctggatgtt atatggatgtt atggaaatgtt taaaatctat 180 | | |
| gcagactccg tgaaggcccg attccaccatc tccagagaca attccaaagaa cacgctgtat 240 | | |
| ctgcaataga acagccttag agccgaggac acggctgtgtt attactgtgc gagaggggca 300 | | |
| gccactgtca tagattacta ctactccatc ggtatggatc tctggggcctt aggaccacg 360 | | |
| gtcacccgtct cctca 375 | | |
| <210> 301 | | |
| <211> 125 | | |
| <212> БЕЛОК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 301 | | |
| Gln Val Gln Leu Val Glu Ser 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 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 | | |
| 85 90 95 | | |
| Ala Arg Gly Ala Ala Thr Ala Ile Asp Tyr Tyr Ser Tyr Gly Met | | |
| 100 105 110 | | |
| Asp Val Trp Gly Leu Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser | | |
| 115 120 125 | | |
| <210> 302 | | |
| <211> 322 | | |
| <212> ДНК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 302 | | |
| gacatccaga tgacccagtc tccatcttc ttggctgtcat ctgtgggaga cagagtccacc 60 | | |
| atcaactgttc gggcgagtca gggtttagt agctgggttag cctggatcatc gcggaaacca 120 | | |
| ggaaaagccc ctaagttccct gatctatact gcattccatc tgcaaatgtt gggtccatca 180 | | |
| cggttcacgcg gcagtggatcc tgggacatgtt ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct 240 | | |
| gaagattctg caacttacta ttgtcaacag gctgacatgtt tcccgctcac ttttcggccg 300 | | |
| aggggaccaag gtggagatca aa 322 | | |
| <210> 303 | | |
| <211> 107 | | |

<212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 303
 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 Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 304
 <211> 375
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 304
 cagggtcagc tggtgaggct tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggct cctgagactc 60
 tccctgcac cgctctggat cacccctcaat agctatgcga tgcaactgggt ccgcaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagggt atatggatg atggaaatgtataaataactat 180
 gcagatcccg tgaaggcccattcaccatc tccagagaca attccaaagaa cacgctgtat 240
 ctgcataatga acacgcrtgaa agccggaggac acggctgtgtt attactgtgc gagaggggggg 300
 ggtataccatcgtactgacta ctactactac ggtatggact tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct ctcac 375
 <210> 305
 <211> 125
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 305
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser 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 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
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Ile Pro Val Ala Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 306
 <211> 337
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 306
 gatgttgtga tgacttcagtc tccactcttc ctgccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 ataccttcgca ggtctagtca aagccctgtc taactgtatg gagacacctta ttggaaatgg 120
 ttccagcaga ggccaggcaca atctccaagg cgcctaatttataaggtttc taactgggac 180
 tctggggtcc catacagattt cagcggcagttt ggtttagggca ctgattttcac actgaaaatc 240
 agcagggtttt aggtttagggaa tggttggatt tactactgtca tgcaagggttac acactgggct 300
 ccggcccttc ggccaaggggaa cacgactggaa gattaa 337
 <210> 307
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 307
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
 20 25 30
 Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Gln Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95
 Thr His Trp Pro Pro Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Gly Ile Lys
 100 105 110

<210> 314
 <211> 125
 <212> БЕЛОР
 <213> Homo sapiens
 <400> 314
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro 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
 Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ala Val Ala Asp Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gln Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 315
 <211> 337
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 315
 gatgttgtga tgactcagtc tccacttcc ctgcccgtca cccttgacaa gccggccccc 60
 atctccgtca ggtctagtca aagcctatacatacgtatgg gaaacactta cttgaattgg 120
 ttcaacaga ggcgcaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggttt taactgggac 180
 tctgggttcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatcac actgaaaatc 240
 agcagggtgg aggctgaggaa tgttggatt tattactgca tgaaggtag acactggcct 300
 ccggccttcc ggccaaaggga cacgactgaa gattaa 337
 <210> 316
 <211> 112
 <212> БЕЛОР
 <213> Homo sapiens
 <400> 316
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ile Tyr Ser
 20 25 30
 Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Trp Asp 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 Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95
 Thr His Trp Pro Pro Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 317
 <211> 322
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 317
 gacatccaga tgaccgcgtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgttaggaga cagagtcc 60
 attacttgtc gggcgagtca gggttatttc agctgtttag cctgttatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaggcttcc gacctatac acatccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 agttcaagcg gcagtgatc tggcacatgt ttcaacttca ccatcagcag cctgcagcc 240
 gaagattttt ctacttactt ttgtcaacac gctgacatgt tccctctcac ttttcggcgg 300
 ggggaccaag gtggagatca aa 322
 <210> 318
 <211> 107
 <212> БЕЛОР
 <213> Homo sapiens
 <400> 318
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro 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 Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Thr
 35 40 45
 Tyr Thr Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 319
<211> 375
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 319
cagggtcaac tgggtggatc tggggggaggc gtggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcg cgtctggatt caccttcaat aactatggca tgcaactgggtt ccgcgggtct 120
ccaggcaagg ggctggatgtt ggtggcattt atatggatgtt atggaaatgtt aaataactat 180
ggcagactcg tgaaggccg attaccatc tccagagaca attccaagaa cgcgtgtat 240
ctgcaatgtt acagccgtatc agccggaggac acggctgtgtt attactgtc gagaggggggg 300
ggtagatcgatggctgactatctactac ggtatggac tctggggccca aggccac 360
gttaccgtctt cctca 375

<210> 320
<211> 125
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 320
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg 1 15
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr 20 25 30
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 35 40 45
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val 50 55 60
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr 65 70 75 80
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 90 95
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Ile Ala Val Ala Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met 100 105 110
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115 120 125
115 120 125

<210> 321
<211> 337
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 321
gtatgttgta tgactcgatc tccacttcc ctggccgtca cccttggaca gccggctccc 60
atctccgtca ggtctgtca aagcctcgta tacagtgtat gaaacacctt ctgttttgttgg 120
tttcggcaga gggcaggcga atcttcggaa cgccttaatc ataaagggttc ttacttggac 180
tttgggggttcc cagacatgtt cagcggcgtt ggggtcaagca ctgtttttcac actgaaaatc 240
atgtgggttgg aggttggatgtt tggtgggtt tattactgtca tgcaagggtac acactggcc 300
ccggcccttc gggccaaaggga caccgttgaa gattaaa 337

<210> 322
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 322
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly 1 15
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser 20 25 30
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser 35 40 45
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Tyr Trp Asp Ser Gly Val Pro 50 55 60
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Ser Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile 65 70 75 80
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly 85 90 95
85 90 95
Thr His Trp Pro Pro Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys 100 105 110
100 105 110
<210> 323
<211> 322
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 323
gacatccatc tgaccatcgatc tccatcttc gtgtctgtat ctgttggggaa cagatccacc 60
atcaactgttc gggcggatgtca gaggctttagc agctgggttagt cctggatcatca gcagaaaccca 120
ggggaaaggccc ctaaaactctt gctccataat gcatccaggat tgcaaagggtt gggtccatca 180
aggttccatcgcc gcatgttggatc tggggacatgtt ccacttccatccatcaggatc cttcgccatca 240
aaagatgttgg taaaattacta ttgtcaacac gctaacaatgtt tccctctcac ttccggccgg 300
aggggccaggatgttggatcatca aa 322

<210> 324
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 324
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly 1 15
1 5 10 15

20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 325
<211> 357
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 325
cagggtcagtc tggtgagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctggggaggc cctaagactc 60
tcctgtcgac cgctctggatt caccttaagt agttatggca tgctctgggt ccgcaggct 120
ccaggtcaagg ggctgtgggt ggtggcgtt ttatgtgtt atggaaatgtt taaaaactat 180
gcagactccc tgaaggggcc attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatgaa acagctcgcc agccgaggac acggctgtgtt attactgtgc gagagatagt 300
acaactatgg cccacttta ctactggggc cagggaaccc tggtcacctt ctcctca 357

<210> 326
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 326
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

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

Ala Val Leu Trp Phe Asp Gly Ser Tyr Lys Asn 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 Ser Thr Thr Met Ala His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 327
<211> 331
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 327
cagactgtgg tgaccaggagcc gccatcgttc tcagtggtccc ctggggggac agtcacactc 60
acttgtggct tgaactctgg ctcagtcactt acttagttact tccccagctg gtaccaggag 120
accccaaggcc aggttccacg cagcttcatac tacagcacaa acatgtcgtc ttctgggtc 180
cctgatcgct tctctggctt catccttggg aacaaggctg ccctccat cacggggggcc 240
caggcatgtt atgaaatctgtt ttattactgtt gtgtgtata tgggttagagg catttgggtg 300
tttcggcgaa gggaccaaggc tgaccgttcc a 331

<210> 328
<211> 110
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 328
Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

Tyr Phe Pro Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr
 35 40 45

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

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

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

Gly Ile Trp Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 329
<211> 337
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 329
gtatgtgttgactcgttc tccactctcc ctggccgtca cccttggaca gccggccccc 60
atcttcgtca ggtctgtca aagccgtgtca tacagtgtat gaaacaccta cttgaatttg 120
tttcagcaga ggccaggccca atctccaagg cgcctaaattt ataaggtttc ttactggac 180

tctgggttcc cagacagatt cagcgccagt ggtcaggca ctgatcac actgaaaatc 240
 agtaggtgtgg aggtctgaggta tgttgggtt tattactgca tgcaaggta acactggcct 300
 ccggcccttc ggccaaggaa cacgactgga gatcaa 337

<210> 330
 <211> 112
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 330
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
 20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Tyr Trp Asp 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 Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95

Thr His Trp Pro Pro Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 331
 <211> 322
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 331
 gagatccaga tgaccttgc tccatcttcc gtgtctgcat ctgttaggaga cagagtacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca gagtcttagc agctggtag cctggatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc cttaaacttcc gctctataa gcatcagt tgcaaatgg ggccccatca 180
 aggttccatcg gcagtggatc ttggacatgg ttcacttca ccatcagtg cttgcagct 240
 gaagatttt taacttacta ttgtcaacag gctaaccatg tccctctcac ttttcggcg 300
 aggaccagg gtggagatca aa 322

<210> 332
 <211> 107
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 332
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 333
 <211> 322
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 333
 gagatccaga tgaccttgc cccatcttcc gtgtctgcat ctgttaggaga cagagtacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca gggctttagc agctggtag cctggatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ccaagcttcc gatgtataac acatccatgg tgcaaatgg ggccccatca 180
 aggttccatcg gcagtggatc ttggacatgg ttcacttca ccatcagtg cttgcagct 240
 gaagatttt caaacttacta ttgtcaacag gctaaccatg tccctctcac ttttcggcg 300
 aggaccagg gtggagatca aa 322

<210> 334
 <211> 334
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 334
 gaggtgcgc tggtggatc tggggaggc ttggtagacgc ctgggggtc cctgagactc 60
 tccctgtcgc cttctgtattt caccctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgcaggct 120
 ccaggaaagg ggctggatg ggtttcaca attgtggta ttggggaa tacacactac 180
 gcagactccg tgaaggcccg gttcaccatc ttccagagaca attccaaagaa cacgtgttat 240
 ctgcaatgaa acagctgag agccgaggac acggccgtat attachgtgc gaaagatctc 300
 aactggggat cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ttca 354

<210> 335
 <211> 118
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 335
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Asp Leu Asn Trp Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 336
<211> 337
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 336
cagtcgtgc tgacgcggcc gcccctcgatg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
tccctgactg ggacgcgtc caacattggg gcgggttatg ttgtatcgatg gtaccaggcag 120
cttccaggaa cagccccca actccctatc tatggtaaca gcaatcgcc ctcaagggttc 180
cctgcggatc tctctggctc caagtctggc acctcggcc ccctggccat cactggactc 240
cagtcgtggc atggggctga ttattactgc aaagcatggg ataacagccct gaatgtccaa 300
ggggatatttc ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 337

<210> 337
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 337
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ala Trp Asp Asn Ser
 85 90 95

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

<210> 338
<211> 363
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 338
gagggtcagc tgggggagtc tggggcacagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtcgac gctctggatt ctccctttaga ggctatgtca tgacttgggtt ccggcaggct 120
ccagggaaagg ggctggagtg ggtctcaggaa attagttggta gtgggttagt cacatactac 180
gcagactccg tgaaggccgc gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtgt 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggagac 300
agtcgaaact actactccgg tattggacgctc tggggccaaag ggaccacggt catcgctcc 360
tca 363

<210> 339
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 339
Glu Val Gln Leu Leu Ser Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Lys Gly Asp Ser Ser Asn Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Ile Val Ser Ser
 115 120

<210> 340
<211> 340
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 340
gacatcgta cggccgcgtc tccagacttc ctggctgtgt ctctggcgca gaggggcacc
atcaactcgca agtccagccca gagttttata tacaactcca acaataagaa ctacttagct
ttgttaccgcg agaaacccagg acagccctctt aacgtgtccta ttacttgcgc ttctaccgg
gaatccgggg tccctgaccgc attcgttgcc acggggctcg ggacagattt cactctcacc
atcagcagcc tgccaggctga ggtatgtggca atttattact gtcagcaatt ttatgttct
cctctcaactt ttccggcgag ggaccaagg gggaaatcaa

<210> 341
<211> 113
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 341
Acp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Asn
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Phe Tyr Gly Pro Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 342
<211> 357
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 342
cagggtcagc tgggtgcagtc tggggcttagt gtgaaaaggc ctggggcctc agtggaggtc
tcttcgaagg ctcttgata cacccctacc gcgtactata tgcaactgggtt gcggcaggcc
cctggcaag ggcttgatgtt gatgggttggt atcaaccctt acaatgggtt cacaacttat
ggacagaagt ttccaggccgc ggttccatcat accggggaca cgttccatcg cacggcttc
atggagctga gcggcgttagt atctgtacgc acggccgtgtt attactgtgc gagggggaaac
tggaaacgacg atgcttttga tatctgggc caaggacaa tggtcacccgt ctcttc
357

<210> 343

<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 343
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 Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asn Trp Asn Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 344
<211> 322
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 344
tcctatggac tgacttcgtc acccttcgtt ctcgtgtcccc caggacacac agccaggatc
accttgttctg gtgataaattt gggggataaa ttgttcttctt ggtatccgtca gaacggcaggc
cagtccctgt tcgtgtctt ctatcaatgtt agcaacggcc cctcaggat cctcgacgtca
ttctctggctt ccaactctggaa gaacacacggc actctgtccca tcacggggac ccaggctatg
gtatgggtctt acttattactg tcaggcgttgg gacacacggc cccgggggtt atttcggcg
aggggacaaatg ttccggctcc ta

<210> 345
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 345
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Phe Ala
20 25 30
Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Ala Gly Gly
85 90 95

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

<210> 346
<211> 375
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 346
cagggtcaac tggaggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctggaggagtc cctgagactc 60
tcctgtcgag cgctctggatt caccttgcgt agctatggca tgacttggtt ccgcaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgtt atatggatg atggaaatgaaataactat 180
gttagactccg tgaaggcccg attaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatacg acaggctggac agccgaggac acggctgtgtt attackgtgc gagaatgggg 300
tttactatgg ttccggggagc cctctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacccgtt cctca 375

<210> 347
<211> 125
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 347
Gln Val Gln Leu Glu Glu Ser 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 Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Val 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 Met Gly Phe Thr Met Val Arg Gly Ala Leu Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

<210> 348
<211> 325
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 348
tcttttgcgtt tgactcgagg ccctgtgtg tctgtggct tgggacagac agttaggttc 60
acatgcggcg gagacagccct cagaagctat catgcggatc ggttccggatc gaaggccgg 120
caggccccctg tacttgtcat ctatgggtt aacaaccggc cctcagggtt ccgcggatc 180
tttctctactt ccgttccgg aaacacagctt cccttgcacca tcactggggc tcaggccgg 240
gatggggctg actattatgg taattatgg gacaacagtg gtaaccatct ggttccgg 300
cggggggacc aagctgaccg tccta 325

<210> 349
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 349
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 Ser Tyr His Ala
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 350
<211> 357
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 350
gagggtcgac tgggtggatc tggggggggc ttgggtacgc ctggggggc cctgagactc 60
tcctgtcgac cctctggatt caccttgcgt agctatggca tgacttggtt ccgcaggct 120
ccaggaaagg ggctggatg ggttcgttccatggatc gtttttttttccatggatc 180
gcggactccg tgaaggcccg gtttccggatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

<210> 351
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 351
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Arg Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Glu Pro Arg Tyr Phe Asp Trp Leu Leu Gly Asp Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 352
 <211> 369
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 352
 cagggtcagc tggggggagt gggggggggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctggagactc
 60
 tcctgtcgac cgcttgcatt cacccatgt agctatggca tgcaactgggt ccggcaggct
 120
 ccggcaagg ggctggaggta ggtggcaggta aatatggatg aaggaaatggaa taaaactat
 180
 ggagactccg tgaaggccg attcacccatc tccagagaca atttcaagaa cacgctgtat
 240
 ttggcaatga acatgttgag aggccgaggat acggctgtgtt attactgtgc gagggcc
 300
 cacgactacg gtgacttcta ctacgtatg gacgtctgg gccaaggagc cacggtcacc
 360
 gtctccctca
 369
 <210> 353
 <211> 123
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 353
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Lys Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Gly 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 Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ala His Asp Tyr Gly Asp Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 354
 <211> 319
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 354
 tcctatgaac tgactcagcc agccctcgtg tccgtgtccc caggacagat accggacatc
 60
 acctgtctcg gagataattt gggggataaa tatatttgcgt ggtatcgcga aaaggcaggc
 120
 cagttccctcg tgggggtcat ctatcaagat aacaaaggcc cctcaggat ccctggcggt
 180
 ttcttcgtt ccaatttcgtg gaacacagcc actttgacca tcagcggac ccaggatgt
 240
 gatgaggctg acttattactg tcaggcgttg gacacgcga ctgttgtt tcggccgggg
 300
 gaccaagctg accggcccta
 319
 <210> 355
 <211> 106
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 355
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gin Pro Ala Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ile Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asp Lys Tyr Ile
 20 25 30
 Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Arg Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

| | | | |
|---|-----|-----|----|
| 65 | 70 | 75 | 80 |
| Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val | | | |
| 85 | 90 | 95 | |
| Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu | | | |
| 100 | 105 | | |
| <210> 356 | | | |
| <211> 366 | | | |
| <212> ДНК | | | |
| <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 356 | | | |
| gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtagc cctgggggtc cctgagactc 60 | | | |
| tcctgtcgat ccttggatt cacccatgc acatcatgc tgacgtgggtt ccgcgggtt 120 | | | |
| ccaggaaagg gcgtggatgtt attagttata gttggcgatg cacatactac 180 | | | |
| gcaggctccg tgaaggcccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccgttat 240 | | | |
| ctgcaaatgaa acagccctgaa agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatgg 300 | | | |
| gaggggagcpa ctggtagtacta cggtatggac gttttggggcc aaggggaccac ggttccccgtc 360 | | | |
| tcctca 366 | | | |
| <210> 357 | | | |
| <211> 122 | | | |
| <212> БЕЛОК | | | |
| <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 357 | | | |
| Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly 1 | | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr | | | |
| 20 | 25 | 30 | |
| Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val | | | |
| 35 | 40 | 45 | |
| Ser Ala Ile Ser Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val | | | |
| 50 | 55 | 60 | |
| Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 |
| Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys | | | |
| 85 | 90 | 95 | |
| Ala Lys Asp Arg Glu Gly Ala Thr Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp | | | |
| 100 | 105 | 110 | |
| Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser | | | |
| 115 | | 120 | |
| <210> 358 | | | |
| <211> 319 | | | |
| <212> ДНК | | | |
| <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 358 | | | |
| tcctatgaac tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagatc 60 | | | |
| acctgtctg gagataatt gggggaaaggc tatgttgtt gtatcaga gaaggccaggc 120 | | | |
| cagttccctg tactgtcat ctatcaagat tacaaggccg cctcaggat ccctgagcgc 180 | | | |
| ttctctgtctt ccaactctgg gaacacagggc actctgtacca tcagcggggcc ccaggctatg 240 | | | |
| gatggggctg actattactg tcaggcgttg gagagaagta ctgtactatt tcggcggagg 300 | | | |
| gaccaagatg accgttccata 319 | | | |
| <210> 359 | | | |
| <211> 106 | | | |
| <212> БЕЛОК | | | |
| <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 359 | | | |
| Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Pro Gly Gln 1 | | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Glu Ser Tyr Ala | | | |
| 20 | 25 | 30 | |
| Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr | | | |
| 35 | 40 | 45 | |
| Gln Asp Tyr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser | | | |
| 50 | 55 | 60 | |
| Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 |
| Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Arg Ser Thr Val Leu | | | |
| 85 | 90 | 95 | |
| Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu | | | |
| 100 | 105 | | |
| <210> 360 | | | |
| <211> 366 | | | |
| <212> ДНК | | | |
| <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 360 | | | |
| cagatgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctggggaggc cctgagactc 60 | | | |
| tcctgtcgat ctttggatt cacccatgc acatcatgc tgacgtgggtt ccgcgggtt 120 | | | |
| ccaggcaagg gactggatgtt ggtggcgtt atatggatg atggaaatgta taacactat 180 | | | |
| gcagactccg tgaaggcccg attcaccatc accagagaca attccaagaa cactctgtat 240 | | | |
| ctgcaaatgaa acagccctgaa agccgaggac acggcgtgtt attactgtgc gagagccct 300 | | | |
| cagtggggcc tagttcatga agctttgtatctggggcc aagggacaat ggttccccgtc 360 | | | |
| tcctca 366 | | | |

<210> 361
<211> 122
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 361
Gln Met 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 Arg Thr 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 His Tyr Ala Asp Ser val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Pro Gln Trp Glu Leu Val His Glu Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 362
<211> 325
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 362
tcctatgtgc tgacttcggcc acccttcggtg tcagtggcc caggacacgc ggccaggatt 60
accttggggg gaaacaacctt tggaagtaaa atgtgtcact ggtaccacga gaaggccggc 120
cgccggccctg tgctggctgt ctatgtatc agcggccgc cctcatggat ccctgacggc 180
ttcttcgtctt ccaacttcgg gaaacacggcc acccttcggca tcagcggggg cgaaggccgg 240
gtatggccgc acttatacttc tcagggttgat gatagtgta gtgtatcgat gtatttccg 300
cgaggaggacc aagtctggcc tcctta 325

<210> 363
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 363
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Asn Asn Leu Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Trp Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

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

<210> 364
<211> 981
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 364
gtctggccatca agggccccc ggtttccccctt ctggccgcctt gctccaggag caccctcgag 60
agcacagccgg ccctggggctg cctgttcaag gactactttcc ccgaaacccgtt gacgggtgtcg 120
tggaaacttcg cgcgttgcac cagccggctg cacaccccttc cagctgttcctt acatgttccta 180
ggacttacttc cccttcggcag cttgttgttacc ttggcccttca gcaacttcgg caccctggcc 240
tatcccttcga acgtatgtca caagccccccg aacccaaggg tggacaagac agtttagcgcc 300
aatatgttqtc tgatgttqccc accttttcccc qccacccatq tggcaqaccq qtcatacttc 360
cttctttcccc caaaacccca ggcacccctc atgtatcccccc ggaccccttga ggtcacgtgc 420
ttgttgtgtgg acgttgagccca cgaacccccc gagggtccagt tcaacttgta cttggacggc 480
ttgttgtcaggc tccttaccgt tttgttccaggc gacttgcgttca cttggacggc gttcaacttg 540
aaaggttccca acaaaggctt cccaggcccccc atcgagaaaa ccatctccaa aacccaagggg 600
cagccccccggg aaccacccgtt gtatccatgg ccccccattttttt gggaggatg gaccaagaac 660
cagggttccggc tcgttccatgg gtttgcgttcc gtttccatggc ggcacatcgc cttggatgtgg 720
ggagacccggc ggcacccggaa gaaacactac aagggccatcc tcctccatgtt gacccggc 780
ggctcccttc tccttcgttccatggc gtttgcgttcc gtttccatggc ggcacccggaa 840
tccttcgttccatggc gtttgcgttcc gtttccatggc ggcacccggaa 900
tccttcgttccatggc gtttgcgttcc gtttccatggc ggcacccggaa 960
tccttcgttccatggc gtttgcgttcc gtttccatggc ggcacccggaa 981

<210> 365
<211> 326
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 365
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 366
<211> 324
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 366
cgtacggtgg ctgcaccatc tgcgttcatc ttccggccat ctgatggaca gttgaaatct 60
ggaaactgcct cttgttggtg cctgctgaat aacttctatc ccagagggc caaagtacag 120
ttggaaagggttataacgcctt ccaatcggtt aacttccagg agatgtcac agagcaggac 180
agcaaggaca gcacccatcag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactcag 240
aaacacaaggatctacgcctt cgaagtccatc catcgggccc tgagctcgcc cgtcacaagg 300
agcttcacaa ggggagatgtttag 324

<210> 367
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 367
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Gly Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 368
<211> 321
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 368
ggccaaatcga aacgcggccctcgttgcact ctgttccgc cttccctgaa ggagcttcaa 60
gccaacagg ccacactgtt gtgtctata agtgcactt acccggggc cgtgacatgt 120
gcctgtggc cagatgtcgg cccctgtcaag gccccggatgg agaccacac accctccaa 180
caaagcaaca acaagtacgc ggcggcggc tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaaag 240

tccccacagaa gctacagctg ccaggtcagc catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300
 gcccctacag aatgtcata g 321

<210> 369
 <211> 106
 <212> ДЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 369
 Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser 10
 1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp 20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro 35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn 50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys 65 70 75 80

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

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser 100 105

<210> 370
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 370
 agaaaaaggaa aagtcc 15

<210> 371
 <211> 5
 <212> ДЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 371
 Arg Lys Arg Lys Val 1 5

<210> 372
 <211> 504
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 372
 atgttccctt ttgccttact atatgttctg tcagtttctt tcagggaaaat cttcatctta 60
 caacttgttag ggctgggtgt aacttacgac ttcaactact gtgacttta gaagattaaa 120
 gcagccctate tcagttactat ttctaaagac ctgattacat atatgttgg gaccaaagt 180
 accggatcca acaacaccgt ctcttgtagc aatcgccac attgccttac tgaatccag 240

agcttaacct tcaatccccac cgcggcgtgc gcgtcgctcg ccaaagaat gtgcgcatt 300
 aaaactaagg ctgccttagc tatctggtagc ccggcttactt cgaaactca gataaatgtc 360
 actcaggccaa tgaagaagag gacaaccaat aaatgtctgg aacaagtgtc acaattacaa 420
 ggatttgtggc gtgcgttcaa tcgacccctta ctgaaacaac agcatcacca tcaccatcac 480
 gactacaaag acgatgacgca caaa 504

<210> 373
 <211> 168
 <212> ДЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 373
 Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser Val Ser Phe Arg Lys 1 5 10 15

Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu Thr Tyr Asp Phe Thr 20 25 30

Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala Tyr Leu Ser Thr Ile Ser 35 40 45

Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser Gly Thr Lys Ser Thr Glu Phe Asn 50 55 60

Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg Pro His Cys Leu Thr Glu Ile Gln 65 70 75 80

Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Ala Gly Cys Ala Ser Leu Ala Lys Glu 85 90 95

Met Phe Ala Met Lys Thr Lys Ala Ala Leu Ala Ile Trp Cys Pro Gly 100 105 110

Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala Thr Gln Ala Met Lys Lys Arg Thr 115 120 125

Thr Asn Lys Cys Leu Glu Gln Val Ser Gln Leu Gln Gly Leu Trp Arg 130 135 140

Arg Phe Asn Arg Pro Leu Leu Lys Gln Gln His His His His His His 145 150 155 160

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys 165

<210> 374
 <211> 519
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 374
 atgttccctt ttgccttact atatgttctg tcagtttctt tcagggaaaat cttcatctta 60
 caacttgttag ggctgggtgt aacttacgac ttcaactact gtgacttta gaagattaaa 120

gcagcctatc tcagtactat ttctaaagac ctgattacat atatgatgg gacaaaagt 180
 acccgaggta acaacaccgt ctcttgtagc aatccggccat attgccttac tgaatccag 240
 agccctaacct tcaatcccac cgccggctgc gcgtcgctcg ccaaagaat gttcgccatg 300
 aaaaactaagg ctgccttagc tatctggtagc ccaggctatt cggaaactca gataaatgct 360
 actcaggca tgaagaagag gagaaaaagg aaagtcaaa ccaataatg tctggAACaa 420
 gtgtcacaa tacaaaggat gtggcgctgc ttcaatcgac ctttactgaa acaacagcat 480
 caccatcacc atcagcacta caaagacgat gacgacaaa 519

<210> 375
 <211> 173
 <212> БЕЛOK
 <213> Homo sapiens

<400> 375
 Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser Val Ser Phe Arg Lys
 1 5 10 15

Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu Thr Tyr Asp Phe Thr
 20 25 30

Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala Tyr Leu Ser Thr Ile Ser
 35 40 45

Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser Gly Thr Lys Ser Thr Glu Phe Asn
 50 55 60

Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg Pro His Cys Leu Thr Glu Ile Gln
 65 70 75 80

Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Ala Gly Cys Ala Ser Leu Ala Lys Glu
 85 90 95

Met Phe Ala Met Lys Thr Lys Ala Ala Leu Ala Ile Trp Cys Pro Gly
 100 105 110

Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala Thr Gln Ala Met Lys Lys Arg Arg
 115 120 125

Lys Arg Lys Val Thr Thr Asn Lys Cys Leu Glu Gln Val Ser Gln Leu
 130 135 140

Gln Gly Leu Trp Arg Arg Phe Asn Arg Pro Leu Leu Lys Gln Gln His
 145 150 155 160

His His His His Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 165 170

<210> 376
 <211> 28
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 376
 Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser Val Ser Phe Arg Lys

1 5 10 15

Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu Thr
 20 25

<210> 377
 <211> 481
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 377
 atggagacac acacatccct gctatggta ctgctgctct gggttccagg ttccaccgg 60
 tacgactca ctaactgtga ctttcagaag attgaagcag actatctcc tactatttct 120
 aaagacatctga ttacatataat gagtgggact aaaatggccg acttcaacaa caccgtctcc 180
 tgttagcaatc ggccacactg ctttactgaa atccagagcc taaccttcaa tcccccccc 240
 cgctgcgcgt cgctgcacaa ggaaatgttc gccaggaaaa ctaaggctac cctcgctctc 300
 tgtgtcccgat gctatccgtaa dacttccatc datyctactc aggcaatgaa gaaggaggaa 360
 accataataat gtctggaaact agtgcacaa ttacttagat tggccgtcg ctccattcga 420
 actttactga aacaacagca ccaccacacc caccatgact ataaagacga tgacgacaaa 480
 t

<210> 378
 <211> 160
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 378
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Tyr Asp Phe Thr Asn Cys Asp Phe Gln Lys Ile Glu
 20 25 30

Ala Asp Tyr Leu Arg Thr Ile Ser Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser
 35 40 45

Gly Thr Lys Ser Thr Asp Phe Asn Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg
 50 55 60

Pro His Cys Leu Thr Glu Ile Gln Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Pro
 65 70 75 80

Arg Cys Ala Ser Leu Ala Lys Glu Met Phe Ala Arg Lys Thr Lys Ala
 85 90 95

Thr Leu Ala Leu Trp Cys Pro Gly Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala
 100 105 110

Thr Gln Ala Met Lys Lys Arg Thr Thr Asn Lys Cys Leu Glu Gln Val
 115 120 125

Ser Gln Leu Leu Gly Leu Trp Arg Arg Phe Ile Arg Thr Leu Leu Lys
 130 135 140

Gln Gln His His His His His Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 145 150 155 160

<210> 379
 <211> 495
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 379
 atggagacg acacactcct gctatggta ctgcgtctt gggtttccagg ttccaccgg 60
 tacgacttca ctaactgtga ctttcagaag attgaagcg actatctcg tactatttct 120
 aaagaccttca ttacatata gatgtggact aaaagtaccc acttcaaca caccgttcc 180
 tggatcaatc gcccacactc ctttactgaa atccagagcc taaccccaa tccccccccc 240
 cgctgcgcgt cgctcgccaa ggaaatgttc gccaggaaaa ctaaggctac cctcgcttc 300
 tggtgtcccg gctattcgaa aactcagata aatgtactc aggcaatgaa gaagaggaga 360
 aaaaggaaaag tcacaaccaa taaatgtctg gaacaagtgt cacaattact aggattgtgg 420
 cgtcgcttca ttcaactt actgaaacaa cagcaccacc accaccacca tgactataaa 480
 gacgatgacg acaaa 495

<210> 380
 <211> 165
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 380
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Tyr Asp Phe Thr Asn Cys Asp Phe Gln Lys Ile Glu
 20 25 30

Ala Asp Tyr Leu Arg Thr Ile Ser Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser
 35 40 45

Gly Thr Lys Ser Thr Asp Phe Asn Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg
 50 55 60

Pro His Cys Leu Thr Glu Ile Gln Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Pro
 65 70 75 80

Arg Cys Ala Ser Leu Ala Lys Glu Met Phe Ala Arg Lys Thr Lys Ala
 85 90 95

Thr Leu Ala Leu Trp Cys Pro Gly Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala
 100 105 110

Thr Gln Ala Met Lys Lys Arg Arg Lys Arg Lys Val Thr Thr Asn Lys
 115 120 125

Cys Leu Glu Gln Val Ser Gln Leu Leu Gly Leu Trp Arg Arg Phe Ile
 130 135 140

Arg Thr Leu Leu Lys Gln Gln His His His His His His Asp Tyr Lys
 145 150 155 160

Asp Asp Asp Asp Lys
 165

<210> 381
 <211> 20
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 381
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly
 20

<210> 382
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептидный линкер

<400> 382
 Ser Gly Gly Ala Pro Met Leu Ser
 1 5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Изолированное антитело, включающее:

А

(а) вариабельный домен легкой цепи, включающий:

i) последовательность CDR1 лёгкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13;

ii) последовательность CDR2 лёгкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60; и

iii) последовательность CDR3 лёгкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105; и

(б) вариабельный домен тяжелой цепи, включающий:

i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:145;

ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO:173; и

iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:212; или

Б

(а) вариабельный домен легкой цепи, имеющий последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

i) аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 80% идентичной SEQ ID NO:363;

ii) аминокислотной последовательности, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO:362; и

iii) аминокислотной последовательности, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая гибридизуется при умеренно строгих условиях с полинуклеотидом, комплементарным полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO:362; и

(б) вариабельный домен тяжелой цепи, имеющий последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

i) аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 80% идентичной SEQ ID NO:361;

ii) аминокислотной последовательности, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO:360; и

iii) аминокислотной последовательности, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая гибридизуется при умеренно строгих условиях с полинуклеотидом, комплементарным полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO:360; и

С

вариабельный домен легкой цепи, включающий последовательность SEQ ID NO:363, и вариабельный домен тяжелой цепи, включающий последовательность SEQ ID NO:361;

причем антитело согласно подпунктам А, В или С специфически связывает полипептид тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP), заданный аминокислотами 29-159 последовательности SEQ ID NO:2.

2. Антитело по п.1, включающее:

а) вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363;

б) вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361; или

с) вариабельный домен легкой цепи согласно а) и вариабельный домен тяжелой цепи согласно б).

3. Антитело по п.2, содержащее вариабельный домен легкой цепи согласно а) и вариабельный домен тяжелой цепи согласно б).

4. Антитело по п.3, содержащее легкую цепь, содержащую вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363, и константный домен легкой цепи лямбда, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:369; и тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, и константный домен тяжелой цепи IgG2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:365.

5. Антитело по любому из пп.1-3, где:

антитело связывается с TSLP, по существу, с таким же значением K_d , что и эталонное антитело, и/или

антитело ингибирует активность TSLP в соответствии со способом анализа остеопротегерина (OPG) с первичными клетками с тем же значением IC_{50} , что и эталонное антитело;

где указанное эталонное антитело содержит легкую цепь, содержащую вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363, и константный домен легкой цепи лямбда, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:369; и тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, и константный домен тяжелой цепи IgG2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:365.

6. Антитело по любому из пп.1-5, выбранное из группы, состоящей из человеческого антитела, гуманизированного антитела, химерного антитела, моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, антигенсвязывающего фрагмента антитела, одноцепочечного антитела, мономерного антитела, диатела, триатела, тетратела, фрагмента Fab, фрагмента F(fa')x, доменного антитела, IgD антитела, IgE антитела, IgM антитела, IgG1 антитела, IgG2 антитела, IgG3 антитела, IgG4 антитела и IgG4 антитела, имеющего по меньшей мере одну мутацию в шарнирной области, которая снижает тенденцию к образованию дисульфидных связей внутри тяжелой цепи.

7. Фармацевтическая композиция для лечения связанного с TSLP воспалительного состояния или связанного с TSLP фиброзного расстройства, содержащая эффективное количество антитела по любому из пп.1-5.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, содержащая эффективное количество антитела по п.4.

9. Композиция по любому из пп.7 и 8, где воспалительное состояние выбрано из группы, состоящей из аллергической астмы, аллергического риносинусита, аллергического конъюнктивита и атопического дерматита.

10. Композиция по любому из пп.7 и 8, где фиброзное расстройство выбрано из группы, состоящей из склеродермии, интерстициального заболевания лёгких, идиопатического лёгочного фиброза, фиброза, вызванного хроническим гепатитом В или С, фиброза, вызванного облучением, и фиброза, возникающего при заживлении ран.

11. Выделенная нуклеиновая кислота, содержащая полинуклеотидную последовательность, кодирующую вариабельный домен лёгкой цепи, вариабельный домен тяжёлой цепи или оба указанных домена антитела по любому из пп.1-5.

12. Выделенная нуклеиновая кислота по п.11, где полинуклеотидная последовательность кодирует вариабельный домен лёгкой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363, вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361 или обе эти последовательности.

13. Выделенная нуклеиновая кислота по п.11, где полинуклеотидная последовательность кодирует лёгкую цепь или тяжелую цепь антитела по п.4, или лёгкую цепь и тяжелую цепь антитела по п.4.

14. Рекомбинантный экспрессирующий вектор, содержащий нукleinовую кислоту по любому из пп.11-13.

15. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п.14, за исключением трансформированной человеческой клетки-хозяина, находящейся в организме человека.

16. Гибридома, продуцирующая антитело по п.4.

17. Способ получения антитела по любому из пп.1-6, включающий инкубацию клетки-хозяина по п.15 в условиях, обеспечивающих экспрессию антитела.

18. Способ по п.17, в котором антитело представляет собой антитело по п.4.

19. Применение антитела по любому из пп.1-6 в изготовлении лекарственного средства для лечения связанного с TSLP воспалительного состояния или связанного с TSLP фиброзного расстройства.

20. Применение по п.19, где антитело представляет собой антитело по п.4.

21. Применение по п.19 или 20, где воспалительное состояние выбрано из группы, состоящей из аллергической астмы, аллергического риносинусита, аллергического конъюнктивита и атопического дерматита.

| Ab | CDR 1 | CDR 2 | CDR 3 |
|----------|---|--|---|
| A1 NA | CAAGGAGACAGCCTCAGAACGTTTA TGCAAGC (SEQ ID NO: 5) | GGTAAAGAACATCCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 52) | AACTCCCAGGACAGAAGTGGTAACCCTGGTG TT (SEQ ID NO: 97) |
| AA | QGDSSLRTSYAS (SEQ ID NO: 6) | GKNYRPS (SEQ ID NO: 53) | NSRDRSNHLV (SEQ ID NO: 98) |
| A2 NA | CAAGGAGACAGCCTCAGAACGTTTA TGCAAGC (SEQ ID NO: 7) | GATAAAACAAACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 54) | AACTCCCAGGACAGCAGTGTATAACCATCTAGTG GTAT (SEQ ID NO: 99) |
| AA | QGDSSLRTYAS (SEQ ID NO: 8) | DKNNRPS (SEQ ID NO: 55) | NSRDSNDHLVV (SEQ ID NO: 100) |
| A3 NA | ACTGGGAGCAGCTAACATCGGGGC AGGTTTTGATGTACAC (SEQ ID NO: 9) | GATAACAAACAAATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 56) | CAGTCCTATGACAGCAACCTGAGTGGTTGATT GTGGTT (SEQ ID NO: 101) |
| AA | TGSSSNIGAGFDVH (SEQ ID NO: 10) | DNNNRPS (SEQ ID NO: 57) | QSYDSNLSGSIVV (SEQ ID NO: 102) |
| A4 NA | ACTGGGAGCAGCTAACATCGGGGC AGGTTTTGATGTACAC (SEQ ID NO: 119) | GATAACAAACAAATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 58) | CAGTCCTATGACAGCAACCTGAGTGGTTGATT GTGGTAT (SEQ ID NO: 103) |
| AA | TGSSSNIGAGFDVH (SEQ ID NO: 10) | DNNNRPS (SEQ ID NO: 57) | QSYDSNLSGSIVV (SEQ ID NO: 102) |
| A5 NA | GGGGGAACAAACCTTGGAAAGTAAA GTGTGAC (SEQ ID NO: +112) | GATGATAGCGAACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 59) | CAGGTGTGGATAGTAGTAGTGTATGATCATGTGGTA T (SEQ ID NO: 104) |
| AA | GGNNLGSKSVH (SEQ ID NO: +113) | DDSRPS (SEQ ID NO: 60) | QVWDSSDHVV (SEQ ID NO: 105) |

Фиг. 1А

| Ab | CDR 1 | CDR 2 | CDR 3 |
|-----------|--|---|--|
| A6 NA. | TCTGGAGATAAAATTGGGGATAATA TGCTTGC (SEQ ID NO: +114) | CAAGATAAGAACGGCCCTCA (SEQ ID NO: 61) | CAGGCGCTGGGACAGCAGCAGTGTGGTAT (SEQ ID NO: 106) |
| AA | SGDKLGDKYAC (SEQ ID NO: +115) | QDKKRPS (SEQ ID NO: 62) | QAWDSTTV (SEQ ID NO: 107) |
| A7 NA | TCTGGAGATAAAATTGGGGATAATA TGCTTGC (SEQ ID NO: +114) | CAAGATAACAAAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 63) | CAGGCGCTGGGACAGCACCACTGCGATAT (SEQ ID NO: 108) |
| AA | SGDKLGDKYAC (SEQ ID NO: +115) | QKPKPRPS (SEQ ID NO: 64) | QAWDSTTAI (SEQ ID NO: 109) |
| A8 NA | TCTGGAGATAAAATTGGGGATAATA TGCTTGC (SEQ ID NO: +114) | CAAGATAACAAAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 63) | CAGGCGCTGGGACAGCAGCAGTGTGGTAT (SEQ ID NO: 106) |
| AA | SGDKLGDKYAC (SEQ ID NO: +115) | QDKKRPS (SEQ ID NO: 65) | QAWDSTTV (SEQ ID NO: 107) |
| A9 NA | CAAGGAGACAGCCTCAGAACATCTTTA TGCAAQ (SEQ ID NO: +116) | GTTAAAGAACACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 66) | AACTCCCAGGACAGCAGTGTAAACCCTGGTA T (SEQ ID NO: 110) |
| AA | QGDSSLRFYAN (SEQ ID NO: +117) | GKNNRPS (SEQ ID NO: 67) | NSRDSGNHV (SEQ ID NO: 111) |
| A10 NA | CGGGCAAATCACTACATTAGCACCTA TTAAAT (SEQ ID NO: +118) | GCTGCATCCAGTTTGCAAGT (SEQ ID NO: 68) | CAGCAGAGCTACACTACCCCGATCACCT (SEQ ID NO: 112) |
| AA | RANQYISTYLN (SEQ ID NO: +119) | AAASSLOS (SEQ ID NO: 69) | QOSYITTPIT (SEQ ID NO: 113) |
| A11 NA | AAAGTCAGCCAGAGTGTAAAAACAG CTCCAACATAAGAACTACTTAGCT (SEQ ID NO: +920) | TGGACATCCACCCGGGAAGGC (SEQ ID NO: 70) | CAGCAGTATTACTACTCCGTGGACGT (SEQ ID NO: 114) |
| AA | KSSQSVLNSNPKNYLA (SEQ ID NO: +921) | WTSTREG (SEQ ID NO: 71) | QOYFTTPW (SEQ ID NO: 115) |

Фиг. 1В

| Ab | CDR 1 | CDR 2 | CDR 3 |
|-------------|---|--|---|
| A12 NA | CGGGCGAGTCAGGTATTAGTAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 2422) | ACTGCATCCAGTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 72) | CAACAGGCTGACAGTTCCCGCTCACTT (SEQ ID NO: 116) |
| AA | RASQGSSWLA (SEQ ID NO: 2222) | TASSLQS (SEQ ID NO: 73) | QQADSFPLT (SEQ ID NO: 117) |
| A13.1 NA | AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAG TGATGGAGACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 2324) | AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74) | ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCC (SEQ ID NO: 118) |
| AA | RSSQLVYSDGDTYLN (SEQ ID NO: 2425) | KVSNWDS (SEQ ID NO: 75) | MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119) |
| A13.2 NA | CGGGCGAGTCAGGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 2526) | AACACATCCAGTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 76) | CAACAGGCTAACAGTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120) |
| AA | RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 2627) | NTSSLQS (SEQ ID NO: 77) | QQANSFPLT (SEQ ID NO: 121) |
| A14.1 NA | AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAG TGATGGAAACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 2728) | AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74) | ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCC (SEQ ID NO: 122) |
| AA | RSSQLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 2829) | KVSNWDS (SEQ ID NO: 75) | MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119) |
| A14.2 NA | CGGGCGAGTCAGGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 2526) | AACACATCCAGTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 76) | CAACAGGCTAACAGTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120) |
| AA | RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 2627) | NTSSLQS (SEQ ID NO: 77) | QQANSFPLT (SEQ ID NO: 121) |
| A15.1 NA | AGGTCTAGTCAAAGCCTCATATACAG TGATGGAAACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 2930) | AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74) | ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCC (SEQ ID NO: 122) |
| AA | RSSQLIYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 3031) | KVSNWDS (SEQ ID NO: 75) | MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119) |

Фиг. 1C

| Ab | CDR 1 | CDR 2 | CDR 3 |
|-------------|---|--|---|
| A15.2 NA | CGGGCGAGTCAGGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 2526) | ACTACATCCAGTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 78) | CAACAGGCTGACAGTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 123) |
| AA | RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 2627) | TTSSLQS (SEQ ID NO: 79) | QQADSFPLT (SEQ ID NO: 117) |
| A16.1 NA | AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAG TGATGGAAACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 3132) | AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 80) | ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCC (SEQ ID NO: 118) |
| AA | RSSQLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 3233) | KVSYWDS (SEQ ID NO: 81) | MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119) |
| A16.2 NA | CGGGCGAGTCAGGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 3334) | AATGCATCCAGTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 82) | CAACAGGCTAACAGTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120) |
| AA | RASQSLSSWLA (SEQ ID NO: 3435) | NASSLOS (SEQ ID NO: 83) | QQANSFPLT (SEQ ID NO: 121) |
| A-17 NA | GGCTTGAACCTGGCTCAGTCTACT AGTACTTCCCCCAGC (SEQ ID NO: 3536) | AGCACAAACAGTCGCTCTCT (SEQ ID NO: 84) | GTCCTGTATAGGGTAGAGGCATTGGGTGT (SEQ ID NO: 124) |
| AA | GLNSGSVSTSYPFS (SEQ ID NO: 3637) | STNSPSS (SEQ ID NO: 85) | VLYMGRGIWV (SEQ ID NO: 125) |
| A18.1 NA | AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAG TGATGGAAACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 3432) | AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 80) | ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCC (SEQ ID NO: 118) |
| AA | RSSQLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 3333) | KVSYWDS (SEQ ID NO: 81) | MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119) |
| A18.2 NA | CGGGCGAGTCAGGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 3334) | AATGCATCCAGTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 82) | CAACAGGCTAACAGTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120) |
| AA | RASQSLSSWLA (SEQ ID NO: 3435) | NASSLOS (SEQ ID NO: 83) | QQANSFPLT (SEQ ID NO: 121) |

Фиг. 1D

| Ab | CDR 1 | CDR 2 | CDR 3 |
|-------------|--|--|---|
| A19.1 NA | AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAG TGATGGAGACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 3738) | AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74) | ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCC (SEQ ID NO: 118) |
| AA | RSSQLVYSDGDTYLN (SEQ ID NO: 3839) | KVSNWDS (SEQ ID NO: 75) | MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119) |
| A19.2 NA | CGGGCGAGTCAGGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 2526) | AACACATCCAGTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 76) | CAACAGGCTAACAGTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120) |
| AA | RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 2627) | NTSSLQS (SEQ ID NO: 77) | QQANSFPLT (SEQ ID NO: 121) |
| A20.1 NA | AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAG TGATGGAGACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 3738) | AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74) | ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCC (SEQ ID NO: 118) |
| AA | RSSQLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 3839) | KVSNWDS (SEQ ID NO: 75) | MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119) |
| A20.2 NA | CGGGCGAGTCAGGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 2526) | AACACATCCAGTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 76) | CAACAGGCTAACAGTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120) |
| AA | RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 2627) | NTSSKQS (SEQ ID NO: 86) | QQANSFPLT (SEQ ID NO: 121) |
| A21 NA | ACTGGGAGCAGTCCAACATTGGGC GGGTTATGTTGTACAT (SEQ ID NO: 40) | GGTAACAGCAATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 87) | AAAGCATGGATAACAGCCTGAATGCTAAGG GGTAT (SEQ ID NO: 126) |
| AA | TGSSSNIGAGYVVH (SEQ ID NO: 41) | GNSNRPS (SEQ ID NO: 88) | KAWDNSLNAQGV (SEQ ID NO: 127) |
| A22 NA | AACTCCAGGCCAGAGTGTTTATACAA CTCCAAACAATAAGAAACTACTTAGCT (SEQ ID NO: 42) | TGGGCTTCTACCCGGGAATCC (SEQ ID NO: 89) | CAGCAATTATGGCTCTCTCACTT (SEQ ID NO: 128) |
| AA | KSSQSVLYNSNNKNYLA (SEQ ID NO: 43) | WASTRES (SEQ ID NO: 90) | QQFYGPPLT (SEQ ID NO: 129) |

Фиг. 1E

| Ab | CDR 1 | CDR 2 | CDR 3 |
|-----------|--|--|---|
| A23 NA | TCTGGTATAAATTGGGGATAAATT TGCTTC (SEQ ID NO: 44) | CAAGATACAAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 91) | CAGCGTGGGACAGCAGCGCCGGGGGT (SEQ ID NO: 130) |
| AA | SGDKLGDKF (SEQ ID NO: 45) | QDSKRPS (SEQ ID NO: 92) | QAWDSSAGGV (SEQ ID NO: 131) |
| A24 NA | CAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATCA TGCAGC (SEQ ID NO: 46) | GGTAAAAAACACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 93) | AATTATCGGACAAACAGTGGTAACCCTGGTT (SEQ ID NO: 132) |
| AA | QGDLSRSYHAS (SEQ ID NO: 47) | GENNRPS (SEQ ID NO: 94) | NYRDSGNHLV (SEQ ID NO: 133) |
| A25 NA | AAGTCAGCCAGAGTGTITATACAA CTCCAACAATAAGAACTACTTAGCT (SEQ ID NO: 42) | TGGGCTTCTACCCGGGAATCC (SEQ ID NO: 89) | CAGCAATTATGGTCTCCCTCACTT (SEQ ID NO: 128) |
| AA | KSSQSVLYNSNNKNYLA (SEQ ID NO: 43) | WASTRES (SEQ ID NO: 90) | QQFYGPPLT (SEQ ID NO: 129) |
| A26 NA | TCTGGAGATAATTGGGGATAAATA TATTG (SEQ ID NO: 48) | CAAGATAACAAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 63) | CAGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTAT (SEQ ID NO: 106) |
| AA | SGDNLDKYIC (SEQ ID NO: 49) | QDNKRPS (SEQ ID NO: 65) | QAWDSSSTVV (SEQ ID NO: 107) |
| A27 NA | TCTGGAGATAATTGGGGAAAGCTA TGCTTC (SEQ ID NO: 50) | CAAGATTACAAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 95) | CAGCGTGGGACAGAAGTACTGTACTAT (SEQ ID NO: 134) |
| AA | SGDKLGESYAC (SEQ ID NO: 51) | QDYKRPS (SEQ ID NO: 96) | QAWDRSTVL (SEQ ID NO: 135) |

Фиг. 1F

| Ab | CDR 1 | CDR 2 | CDR 3 |
|----------|--------------------------------------|---|--|
| A1 NA | AACTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 136) | GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164) | CTAGGGAGCTACCAACTACAGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 203) |
| AA | NYGMH (SEQ ID NO: 137) | VIWYDGSNKHYADSVKG (SEQ ID NO: 165) | LVGATNYYGMDV (SEQ ID NO: 204) |
| A2 NA | GATTATTACCATGCAC (SEQ ID NO: 138) | CTTATTAGTTGGATGGTGGTAG CACATACATGCGACACTCTGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 166) | CCTTACTACTACTCTACGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 205) |
| AA | DFTMH (SEQ ID NO: 139) | LISWDGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 167) | PYYFYGYMDV (SEQ ID NO: 206) |
| A3 NA | GACTACTATATGTAC (SEQ ID NO: 140) | TGGATCAACCTAACAGTGGTGG CACAAACTATGCGACAGAGTTTC AGGGC (SEQ ID NO: 168) | GATGGGGTAGCAGTGGCTGGCCCTCTTGCCCTAC (SEQ ID NO: 207) |
| AA | DYYMY (SEQ ID NO: 141) | WINPNSGGTNYVOKFQG (SEQ ID NO: 169) | DGGSSGWPLFAY (SEQ ID NO: 208) |
| A4 NA | GGCACTATATGCAC (SEQ ID NO: 142) | TGGATCAACCTAACAGTGGTGG CACAAACCATGCGACGGAGTTTC AGGGC (SEQ ID NO: 170) | GATAGGGTACCACTGGCTGGCCACTCTTGACTAT (SEQ ID NO: 209) |
| AA | GDYMH (SEQ ID NO: 143) | WINPNSCGTNHARKFQG (SEQ ID NO: 171) | DRGTSGWPLFDY (SEQ ID NO: 210) |

Фиг. 2А

| Ab | CDR 1 | CDR 2 | CDR 3 |
|----------|---|---|---|
| A5 NA | ACCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 144) | GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAACACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 172) | GCCCCCTAGTGGGAGCTAGTTCATGAAGCTTTGATATC (SEQ ID NO: 211) |
| AA | TYGMH (SEQ ID NO: 145) | VIWYDGSNKHYADSVKG (SEQ ID NO: 173) | APQWELVHEAFDI (SEQ ID NO: 212) |
| A6 NA | AGCTATGGCATTAC (SEQ ID NO: 146) | GTTATATCATATGATGGAAGTTA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 174) | GGGGACTCTCTGGAACGACAGATTAAACTACTACTCTACG ATATGGACGTC (SEQ ID NO: 213) |
| AA | SYGIH (SEQ ID NO: 147) | VISYDGSKYYADSVKG (SEQ ID NO: 175) | GDSWNDRNLNYYFYDMDV (SEQ ID NO: 214) |
| A7 NA | AGTGGTGGTTACTACTG GAGC (SEQ ID NO: 148) | TTCATCATTACAGTGGGACCAC CTACTACAAACCCGTCCTCAAGA GT (SEQ ID NO: 176) | GAAGTTGGCAGCTCGTCGGTAACGGTCGACCCC (SEQ ID NO: 215) |
| AA | SGGYWS (SEQ ID NO: 149) | FIHYSGTTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 177) | EVGSSSGNWFP (SEQ ID NO: 216) |
| A8 NA | AGCTATGGCATTAC (SEQ ID NO: 146) | GTTATATCATATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 178) | GGGGACTCTCTGGAACGACAGATTAAACTACTACTCTACG ATATGGACGTC (SEQ ID NO: 213) |
| AA | SYGIH (SEQ ID NO: 147) | VISYDGSKYYADSVKG (SEQ ID NO: 179) | GDSWNDRLNYYFYDMDV (SEQ ID NO: 214) |
| A9 NA | AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150) | GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TACATACATGCGACACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 180) | GAGGTCCGGCGTAGAGCTGGCTGGTACGCCGCTTGG ACTAC (SEQ ID NO: 217) |
| AA | SYGMH (SEQ ID NO: 151) | VIWYDGSKYYADSVKG (SEQ ID NO: 181) | EVRAYSSGWYAAFDY (SEQ ID NO: 218) |

Фиг. 2Б

| Ab | CDR 1 | CDR 2 | CDR 3 |
|-----------|-------------------------------------|--|--|
| A10 NA | AGTTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 152) | GTTATATGGTATGATGGAAGTAGA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 182) | GTAAGAAGTGGGAGCTACTACGAACAGTATTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 219) |
| AA | SYGMH (SEQ ID NO: 151) | VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 183) | VRSGSYYEQYYYGMDV (SEQ ID NO: 220) |
| A11 NA | AGTTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 153) | TACATTAGTGGTCACTAGTAG CGTATACCGCAGACTCTGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 184) | AGTGGGATCTACTACGACTACTACGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 221) |
| AA | SYSMN (SEQ ID NO: 154) | YISGRITSSVYYADSVKG (SEQ ID NO: 185) | SGIYYDYYGMDV (SEQ ID NO: 222) |
| A12 NA | AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150) | GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164) | GGGGCAGGCACTGCTATAGATTACTACTACCTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 223) |
| AA | SYGMH (SEQ ID NO: 151) | VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165) | GAATAIDYYYYGMDV (SEQ ID NO: 224) |
| A13 NA | AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150) | GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164) | GGGGGGGTATACCACTAGCTGACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 225) |
| AA | SYGMH (SEQ ID NO: 151) | VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165) | GGGIPVADYYYYGMDV (SEQ ID NO: 226) |
| A14 NA | AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150) | GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164) | GGGGGGGTATACCACTAGCTGACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 225) |
| AA | SYGMH (SEQ ID NO: 151) | VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165) | GGGIPVADYYYYGMDV (SEQ ID NO: 226) |

Фиг. 2C

| Ab | CDR 1 | CDR 2 | CDR 3 |
|-----------|-------------------------------------|---|--|
| A15 NA | AACTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 136) | GTTATATGGTTGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 186) | GGGGGGGTATAGCAGTGGCTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 227) |
| AA | NYGMH (SEQ ID NO: 137) | VIWFDSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 187) | GGGIAVADYYFYGMDV (SEQ ID NO: 228) |
| A16 NA | AACTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 136) | GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164) | GGGGGGGTATAGCAGTGGCTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 229) |
| AA | NYGMH (SEQ ID NO: 137) | VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165) | GGGIAVADYYYYGMDV (SEQ ID NO: 230) |
| A17 NA | AGTTATGGCATGCTC (SEQ ID NO: 155) | GTTTATGGTTGATGGAAGTTA TAAAACATATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 188) | GATAGTACAACATAGGCCACTTTGACTAC (SEQ ID NO: 231) |
| AA | SYGML (SEQ ID NO: 156) | VLWFDSKYNNYADSVKG (SEQ ID NO: 189) | DSTTMAHFDY (SEQ ID NO: 232) |
| A18 NA | AACTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 136) | GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164) | GGGGGGGTATAGCAGTGGCTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 229) |
| AA | NYGMH (SEQ ID NO: 137) | VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165) | GGGIAVADYYYYGMDV (SEQ ID NO: 230) |
| A19 NA | AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150) | GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164) | GGGGGGGTATACCACTAGCTGACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 225) |
| AA | SYGMH (SEQ ID NO: 151) | VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165) | GGGIPVADYYYYGMDV (SEQ ID NO: 226) |

Фиг. 2D

| Ab | CDR 1 | CDR 2 | CDR 3 |
|-----------|-------------------------------------|--|---|
| A20 NA | AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150) | GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164) | GGGGGGGTATACCACTAGCTGACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 225) |
| AA | SYGMH (SEQ ID NO: 151) | VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165) | GGGIPVADYYYYGMDV (SEQ ID NO: 226) |
| A21 NA | AGCTATGCCATGAGC (SEQ ID NO: 157) | GCAATTAGTGGTAGTGGTGGAA GTACACACTACGCAGACTCCGTG AAGGGC (SEQ ID NO: 190) | GATCTCACTGGGAGCTTGTATTC (SEQ ID NO: 233) |
| AA | SYAMS (SEQ ID NO: 158) | AISGGGSTHYADSVKG (SEQ ID NO: 191) | DLNWGAFDI (SEQ ID NO: 234) |
| A22 NA | GGCTATGTATGACT (SEQ ID NO: 159) | GGAAATTAGTGGTAGTGGTGGTA GCACACATACGCAGACTCCGTG AAGGGC (SEQ ID NO: 192) | GGAGACAGCTCGAACACTACTCCGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 235) |
| AA | GYVMT (SEQ ID NO: 160) | GISGGGGTYADSVKG (SEQ ID NO: 193) | GDSSNNYSGMDV (SEQ ID NO: 236) |
| A23 NA | GGCTACTATATGCAC (SEQ ID NO: 161) | TGGATCACCTAACAAATGGTGG CACAAACTATGGACAGAACAGTTTC AGGGC (SEQ ID NO: 194) | GGGAACTAGGAACGACGATGCTTTGATATC (SEQ ID NO: 237) |
| AA | GYYMH (SEQ ID NO: 162) | WINPNNGGNTYQOKFOG (SEQ ID NO: 195) | GNWNDDAFDI (SEQ ID NO: 238) |
| A24 NA | AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150) | GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGTAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 196) | ATGGGTTTACTATGGTTCGGGGAGCCCTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 239) |
| AA | SYGMH (SEQ ID NO: 151) | VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 197) | MGFTMVRGALYYGMDV (SEQ ID NO: 240) |

Фиг. 2E

| Ab | CDR 1 | CDR 2 | CDR 3 |
|-----------|-------------------------------------|---|---|
| A25 NA | AGCTATGCCATGAGC (SEQ ID NO: 157) | GCTATTAGTCGTAGTGGTAGTAC CACATACTACGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 198) | CCGAGATATTTGACTGGTTATTAGGCCAC (SEQ ID NO: 241) |
| AA | SYAMS (SEQ ID NO: 158) | AISRSGSTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 199) | RPYFDWLLGD (SEQ ID NO: 242) |
| A26 NA | AGCTATGCCATGCAC (SEQ ID NO: 150) | GTTAAATGGTATGAAGGAAGTA ATAAATACTATGGAGACTCCGTG AAGGGC (SEQ ID NO: 200) | GGCGCCACGACTACGGTCACTTCTACTACGGTATGGACG TC (SEQ ID NO: 243) |
| AA | DFTMH (SEQ ID NO: 163) | LJISWDGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 167) | PYYYFYGMDV (SEQ ID NO: 206) |
| A27 NA | AGCTATGCCATGAGC (SEQ ID NO: 157) | GCTATTAGTTATAGTGGCGGTAG CACATACTACGCAGGCTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 201) | GATCGGGAGGGAGCGACTTGGTACTACGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 244) |
| AA | SYAMS (SEQ ID NO: 158) | AISYSGGSTYYAGSVKG (SEQ ID NO: 202) | DREGATWYYGMDV (SEQ ID NO: 245) |

Фиг. 2F



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2