

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11)

**022796**

(13)

**B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации  
и выдачи патента: **2016.03.31**

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

(21) Номер заявки: **201000471**

(22) Дата подачи: **2008.09.09**

### (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  
Борин 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

SOUMELIS 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

(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 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 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 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 b) 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****B1****022796**

### 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, atopический 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 Immun 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 atopическим дерматитом (AD). Поэтому антагонисты 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 фазе фиброза ничто не препятствует, то фиброзное заболевание приводит к обширному 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 антагонисты TSLP будут полезны при лечении воспалительных и фиброзных расстройств. Настоящее раскрытие включает такие лекарственные средства и способы лечения.

### Сущность изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к изолированному антителу, включающему

A

a) 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

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

B

a) 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

b) 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

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.

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 в) 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, включающий 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) 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 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 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, включающий 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 лёгочного 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 тяжёлую цепь антитела, содержащего а) лёгкую цепь, содержащую переменный 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) тяжёлую цепь, содержащую переменный 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 гибридоме, способной продуцировать антитело, содержащее а) лёгкую цепь, содержащую переменный 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) тяжёлую цепь, содержащую переменный 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) лёгкую цепь, содержащую переменный 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) тяжёлую цепь, содержащую переменный 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) лёгкую цепь, содержащую переменный 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) тяжёлую цепь, содержащую переменный 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. 1A-1F. На этих фигурах представлена аминокислотная последовательность областей CDR1, CDR2 и CDR3 лёгкой цепи A1-A27. Кроме того, представлена типичная нуклеотидная последовательность, кодирующая каждую область CDR.

Фиг. 2A-2F. На этих фигурах представлена аминокислотная последовательность областей CDR1, CDR2 и CDR3 тяжёлой цепи A1-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 четырех 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 мембране 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 мышиного 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 гемопоэтинов, 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, а 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 $\alpha$  (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  $\alpha$  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 CHO. Примеры TSLP полипептидов включают SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:373 и SEQ ID NO:375.

Кроме того, был идентифицирован TSLP обезьян 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 мышиный, так и человеческий TSLP принимают участие в стимулировании аллергического воспаления.

Таблица 1

Название белка	Вид	Синонимы	База(ы) данных (или патентная заявка)	Регистрационный No
TSLP	Homo sapiens	Тимусный стромальный лимфопоэтин белок	GenBank/ SEQ ID NO: 2 из патента США No 6555520	AAK67940/
Модифицирован. TSLP	Homo sapiens	Тимусный стромальный лимфопоэтин	SEQ ID NOS: 10, 12, 14, 16, 17, 18 из WO 03/032898	
TSLP	Mus musculus (мышь домашняя)	Лимфопоэтин тимусной стромы; Тимусный стромальный лимфопоэтин	GenBank	AAF81677
TSLPR	Homo sapiens	Цитокин-рецептороподобный фактор 2 (CRL2); IL-XR; Рецептор тимусного стромального лимфопоэтина	SEQ ID NO: 5 из US 2002/0068323	
TSLPR	Mus	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	Homo sapiens	Рецептор интерлейкина-7	GenBank/patent США NO: 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 мышинных В пролимфоцитов, которые трансфицированы 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 третирированный 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 мышинных 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 мышинного TSLP снижает BALF клеточность и уровни IL-5 и IL-13 BALF на Ova (овальбумин)-индуцированной 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 одноцепочечных нуклеотидных последовательностей и верхней нити двухцепочечных 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 переменных 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 переменных доменов лёгкой и тяжёлой цепи. Например, обозначение "L4H7" показывает, что антитело содержит переменный домен лёгкой цепи L4 и переменный 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 общеизвестными 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 взаимозаменяемо. Каждый из этих терминов обозначает молекулу, которая детектируемо ингибирует передачу сигнала от TSLP. Например, клеточный анализ, описанный ниже, в примере 4, представляет собой анализ, применимый для определения ингибирования 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 карбоксиконцевую 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 полиэтиленгликолем, 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 остоной ("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, введенные, 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 пептиды-миметики антител ("РАМ"), 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 тетрамер 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 константную область, в первую очередь отвечающую за распознавание антигена. Человеческие лёгкие цепи классифицируют как каппа и ламбда лёгкие цепи. Тяжёлые цепи классифицируются как мю, дельта, гамма, альфа или эpsilon и определяют изотип антитела как IgM, IgD, IgG, IgA и IgE соответственно. Внутри лёгкой и тяжёлой цепей вариабельные и константные 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., 2<sup>nd</sup> 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 C-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*, 5<sup>th</sup> 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')<sub>2</sub>, Fd, Fv и доменные антитела (dAbs), и фрагменты гипервариабельных областей (CDR), одноцепочечные антитела (scFv), диатела (diabodies), триатела (triabodies), тетратела (tetraabodies) 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<sub>L</sub>, V<sub>H</sub>, C<sub>L</sub> и C<sub>H</sub>1; фрагмент F(ab')<sub>2</sub> представляет собой двухвалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанные в шарнирной области дисульфидным мостиком; фрагмент Fd имеет домены V<sub>H</sub> и C<sub>H</sub>1; фрагмент Fv имеет домены V<sub>L</sub> и V<sub>H</sub> одного плеча антитела; и фрагмент dAb имеет домен V<sub>H</sub>, домен V<sub>L</sub> или антигенсвязывающий фрагмент домена V<sub>H</sub> или домена V<sub>L</sub> (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<sub>L</sub> и область V<sub>H</sub> 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<sub>H</sub> и V<sub>L</sub>, 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 тетраатела 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, 5<sup>th</sup> 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 специфическому 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 антитело, образованные с применением генов, кодирующих человеческую тяжёлую 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 вероятную иммуногенность нечеловеческого антитела при введении человеку, причём изменённые аминокислотные остатки либо не являются очень важными для иммуноспецифического 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) идентична(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-

дуга указаний в данном описании и применяя методы, хорошо известные в уровне техники. Предпочтительные amino- 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 изоформа и каркас другого антитела того же самого или другого вида или изоформа.

"Мультиспецифическое антитело" обозначает антитело, которое распознаёт более одного эпитопа на одном или более антигенах. 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 взаимозаменяемо 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, пептиднуклеиновых кислот и неприродных аналогов нуклеотидов) и их гибриды. Нуклеотидные молекулы могут быть одонитевыми 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 одонитевых (одноцепочечных) полинуклеотида являются "комплементом" 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 "комплементарным" 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, аденовирусы и 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 ориджин репликации, и эписомальные векторы млекопитающих). Другие векторы (например, неэписомальные 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 регулирующую 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 полиаденилирования). 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 бессывороточной 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 TJV20 (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 марышки (ATCC CCL 70) (см. McMahon 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 эксплантатов, клетки HL-60, U937, HaK или Jurkat. Обычно клетка-хозяин представляет собой культивируемую клетку, которая может быть трансформирована или трансфецирована кодирующей 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 связанной с нуклеиновой кислотой. Понятно, что термин клетка-хозяин относится не только к конкретной испытываемой клетке, но 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 варибельной области лёгкой цепи  
Группа 1a

LC CDR1 консенсусная последовательность

	A16.1	R	S	S	Q	S	L	X <sub>1</sub> V	Y	S	D	G	X <sub>2</sub> N	T	Y	L	N
A18.1								V					N				
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<sub>1</sub> Y S D G X<sub>2</sub> T Y L N (SEQ ID NO: 246)

X<sub>1</sub> обозначает остаток V (валина) или остаток I (изолейцина);

X<sub>2</sub> обозначает остаток N (аспарагина) или остаток D (аспарагиновой кислоты).

LC CDR2 консенсусная последовательность

	A16.1	K	V	S	X <sub>3</sub> Y	W	D	S
A18.1					Y			
A13.1					N			
A19.1					N			
A20.1					N			
A14.1					N			
A15.1					N			

K V S X<sub>3</sub> W D S (SEQ ID NO: 247)

X<sub>3</sub> обозначает остаток Y (тирозина) или остаток N (аспарагина).

LC CDR3 консенсусная последовательность

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

M Q G T H W P P A (SEQ ID NO: 248)

Группа 1b

LC CDR1 консенсусная последовательность

	A13.2	R	A	S	Q	X <sub>4</sub> G	X <sub>5</sub> 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 X<sub>4</sub> X<sub>5</sub> S S W L A (SEQ ID NO: 249)

X<sub>4</sub> обозначает остаток G (глицина) или остаток S (серина);

X<sub>5</sub> обозначает остаток L (лейцина) или остаток I (изолейцина).

LC CDR2 консенсусная последовательность

	A13.2	X <sub>6</sub> N	X <sub>7</sub> T	S	S	L	Q	S
A14.2		N	T					
A19.2		N	T					
A20.2		N	T					
A16.2		N	A					
A18.2		N	A					
A15.2		T	T					

X<sub>6</sub> X<sub>7</sub> S S L Q S (SEQ ID NO: 250)

X<sub>6</sub> обозначает остаток N (аспарагина) или остаток T (треонина);

X<sub>7</sub> обозначает остаток T (треонина) или остаток A (аланина).

LC CDR3 консенсусная последовательность

	A13.2	Q	Q	A	X <sub>8</sub> N	S	F	P	L	T
A14.2					N					
A19.2					N					
A20.2					N					
A16.2					N					
A18.2					N					
A15.2					D					

Q Q A X<sub>8</sub> S F P L T (SEQ ID NO: 251)

X<sub>8</sub> 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												

S G D K L G D K Y A C (SEQ ID NO: 15)

LC CDR2 консенсусная последовательность

			X					
A6	Q	D	K	K	R	P	S	
A8			N					

QDX9KRPS (SEQ ID NO:252)

X<sub>9</sub> обозначает остаток К (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													

QSYDSNLGSIVV (SEQ ID NO: 102)

CDR ВАРИАБЕЛЬНОЙ ОБЛАСТИ ТЯЖЁЛОЙ ЦЕПИ

Группа 1

HC CDR1 консенсусная последовательность

	X <sub>10</sub>				
A13	S	Y	G	M	H
A14	S				
A19	S				
A20	S				
A16	N				
A18	N				
A15	N				

X<sub>10</sub>YGMH (SEQ ID NO: 253)

X<sub>10</sub> обозначает остаток S (серина) или остаток N (аспарагина).

HC CDR2 консенсусная последовательность

			X <sub>11</sub>										
A13	V	I	W	Y	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D
A14				Y								S	V
A19				Y								K	G
A20				Y									
A16				Y									
A18				Y									
A15				F									

VIWX<sub>11</sub>DGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 254)

X<sub>11</sub> обозначает остаток Y (тирозина) или остаток F (фенилаланина).

HC CDR3 консенсусная последовательность

				X <sub>12</sub>				X <sub>13</sub>					
A13	G	G	G	I	P	V	A	D	Y	Y	Y	Y	G
A14					P						Y	M	D
A19					P						Y	V	
A20					P						Y		
A16					A						Y		
A18					A						Y		
A15					A						F		

GGGIX<sub>12</sub>VADYYX<sub>13</sub>YGMDV (SEQ ID NO: 255)

X<sub>11</sub> обозначает остаток Р (пролина) или остаток А (аланина);

X<sub>13</sub> обозначает остаток Y (тирозина) 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 X<sub>14</sub> K Y Y A D S V K G  
A8 N

VISYDGSX<sub>14</sub>KYYADSVKG (SEQ ID NO: 256)

X<sub>14</sub> обозначает остаток Y (тирозина) 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

A3 X<sub>15</sub> X<sub>16</sub> X<sub>17</sub>  
A4 D Y Y M Y  
G D H

X<sub>15</sub>X<sub>16</sub>YMX<sub>17</sub> (SEQ ID NO: 257)

X<sub>15</sub> обозначает остаток D (аспарагиновой кислоты) или остаток G (глицина);

X<sub>16</sub> обозначает остаток Y (тирозина) или остаток D (аспарагиновой кислоты);

X<sub>17</sub> обозначает остаток Y (тирозина) или остаток H (гистидина).

HC CDR2 консенсусная последовательность

A3 W I N P N S G G T N X<sub>18</sub> X<sub>19</sub> X<sub>20</sub> K F Q G  
A4 H A R

WINPNSGGTNX<sub>18</sub>X<sub>19</sub>X<sub>20</sub>KFQG (SEQ ID NO: 258)

X<sub>18</sub> обозначает остаток Y (тирозина) или остаток H (гистидина);

X<sub>19</sub> обозначает остаток V (валина) или остаток A (аланина);

X<sub>20</sub> обозначает остаток Q (глутамин) или остаток R (аргинина).

HC CDR3 консенсусная последовательность

A3 D G G S S G W P L F X<sub>21</sub> Y  
A4 R T

(SEQ ID NO: 259)

X<sub>21</sub> обозначает остаток G (глицина) или остаток R (аргинина);

X<sub>22</sub> обозначает остаток S (серина) или остаток T (треонина);

X<sub>23</sub> обозначает остаток A (аланина) или остаток D (аспарагиновой кислоты).

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

H1 ДНК  
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAGTAACATATGGCATGCAGCTCCGCCAGGC  
TCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCACTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACT  
ATGCAGACTCCGTGAAGGGCGGATTCACATCTCCAGAGACAATCCAGAAGACAGGCTG  
TATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAGGCTGTATATTACTGTCCAGTCT  
AGTGGGAGCTACCAACTACTACGGTATGGAGCTCTGGGGCCAGGGACACCGGTACCCG  
TCTCTCA  
(SEQ ID NO: 260)

H1 Белок  
OVQLVESGGGGVOPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVROAPGKGLEWVAIVWDGSKN  
YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDYAVYYCASLVGATNYYGMDVWGQGTITV  
TVSS  
(SEQ ID NO: 261)

L1 ДНК  
TCTCTGAGCTGACTCAGGACCTGCTGTGTCTGTGGCCTGGGACAGACAGTCAGGATC  
ACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATTATGCAAGCTGGTACAGCAGAGAGCCAGG  
ACAGGCCCTGTACTTGTCACTCTGTGTAATAAATACTCCGCCCTCAGGGATCCAGACCG  
ATTCTCTGGCTCAGCTCAGGAACACAGCTCTCTGACCACTCTGGGGCTCAGGCGGA  
AGATGAGGCTGACTACTGTAACTCCCGGGACAGAAGTGGTAACCATCTGGTGTTC  
GGCGGAGGACCAAGCTGACCGTCTCA  
(SEQ ID NO: 262)

L1 Белок  
SSELTQDPAVSVAGQTVRITCOGDSLRSYVASWYQKPGQAPVLVISGKNYRPSGIPDRFSG  
SSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDNSGNHLVEGGGTITLTVL  
(SEQ ID NO: 263)

H2 ДНК  
GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTGATGATTTTACCATGCAGCTGGGTCCGTCAGACT  
CCGGGAAGCTCTGGAGTGGTCTCTTATTAGTTGGATGGTGGTACCATACTAT  
CCAGACTCTGTGAAGGGCGGATTCACGATCTCCAGAGACAACAGCAAACTCCCTGTA  
TATGCAAAATGAACAGCTGAGAACTGAGGACAGCGCTGTATTACTGTGCAAGAGGTC  
CTTACTACTCTTACGGTATGGAGCTCTGGGGCCAGGGACACGGTACCGTCTCTCT  
CA (SEQ ID NO: 264)

H2 Белок  
EVOLVESGGGVVOPGSLRLSCAASGFTEDFTMHVWROAPGKGLEWVSLISWDGGSTYY  
ADSVKGRFTISRDNSKNSLYMOMNSLRTEDSLALYCARGPYYFYFN4DVWGQGTITVTVSS  
(SEQ ID NO: 265)

L2 ДНК  
TCTCTGAGCTGACTCAGGACCTGCTGTGTCTGTGGCCTGGGACAGACAGTCAGGATC  
ACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATTATGCAAGCTGGTACAGCAGAGAGCCAGG  
(SEQ ID NO: 266)

ATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAAACACAGCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGA  
AGATGAGGCTGACTATTACTGTAACTCCCGGACAGCAGTGATAACCATCTAGTGGTATT  
TGCGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO: 266)

L2 Белок  
SSELTDPAVSVSLGQTVRITCQGDLSRTYYASWYQOKPGQAPILVISDKNNRPSGIPDRFSG  
SSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRSDSDNHLWFGGGTKLTVL  
(SEQ ID NO: 267)

H3 ДНК  
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGT  
CTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGACTACTATGTACTGGGTGCGACAGGC  
CCCTGGACAAGGGCTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCAACAAT  
ATGTACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCAACATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCC  
TACATGGAGCTGAGCAGGATGAGATCCGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA  
TGGGGTAGCAGTGGCTGGCCCTCTTTCCTACTGGGGCTGGGAACCTGGTCACCGT  
CTCCTCA (SEQ ID NO: 268)

H3 Белок  
QVOLVOSGAEVKPGASVKVSKASGYTFDYYMYWVROAPGQGPWMGWPNPNSGGTN  
YVQKFOGRVTMTDRDTSISTAYMELSRMRSDTAVYYCARDGSSGWPLFAVWGLGLTVTV  
SS (SEQ ID NO: 269)

L3 ДНК  
CAGTCTGTGCTGACGCGAGCCGCCCTCAGTGCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCAT  
CTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGCAGGTTTGTATGTACACTGGTACCAACA  
GCTTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATCTATGATAACAACAATCGGCCCTCAGGGGT  
CCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT  
CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCAACCTGAGTGGTTC  
GATTGTGGTTTTCGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO: 270)

L3 Белок  
QSVLTOPPSVSGAPQQRVTISCTGSSSNIGAFDVHWYQOLPGTAPKLLFYDNNRPSGVPDR  
FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSNLGSGIVFEGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 271)

H4 ДНК  
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGT  
CTCCTGCAAGGCTTCTGGATACATCTTCACCGGCGACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGC  
CCCTGGACAAGGGCTGGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCAACAACC  
ATGCACGGAAGTTTCAGGGCAGGGTCAACATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCC  
TACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGTGAGAGA  
TAGGGGTACCAAGTGGCTGGCCACTCTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACACTGGTCACCGT  
CTCCTCA (SEQ ID NO: 272)

H4 Белок  
QVOLVOSGAEVKPGASVKVSKASGYIFTDYMHWVROAPGQGLEWMGWPNPNSGGTN  
HARKFOGRVTMTDRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCVRDRGTSWPLFDYWGQGLTVTV  
SS (SEQ ID NO: 273)

L4 ДНК  
CAGTCTGTGCTGACGCGAGCCGCCCTCAGTGCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCAT  
CTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGCAGGTTTGTATGTCACTGGTACCAAGCT  
GCTTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATCTTTGATAACAACAATCGGCCCTCAGGGGT  
CCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT  
CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCAACCTGAGTGGTTC  
GATTGTGTTATTTCGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO: 274)

L4 Белок  
QSVLTOPPSVSGAPQQRVTISCTGSSSNIGAFDVHWYOLLPGTAPKLLIFDNNRPSGVPDR  
FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSNLGSGIVFEGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 275)

H5 ДНК  
CAGATGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGAACCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGCGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAACA  
CTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCACTCACCAGAGACAATTCCAAGAACACTCTG  
AATCTGCCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGC  
CCCTCAGTGGGAGCTAGTTATGAAGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCAC  
CGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 360)

H5 Белок  
QMOLVESGGGVVOPGRSLRLSCAASGFTFRTYGMHWVROAPGKLEWYAVIWDGSKNH  
YADSVKGRFTITRDNSKNTLNLMNSLRAEDTAVYYCARAPQWELVHEAFDIWGQGTMTV  
VSS (SEQ ID NO: 361)

L5 ДНК  
TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATT  
ACCTGTGGGGGAAACAACCTTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAAGCCAGG  
CCAGGCCCTGTGCTGGTCTCTATGATGATAGCGACCGGCCCTCATGGATCCCTGAGCG  
ATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCCTGACCATCAGCAGGGGCGAAGCCG  
GGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAAGGTGTGGGATAGTAGTAGTATCATGTGTTATTT  
GGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO: 362)

L5 Белок  
SYVLTOPSVSVAPGOTARITCGGNLGSKSVHWYQOKPGQAPVLVYDDSDRPSWIPERFS  
QNSNGNTATLTISRGEAGDEADYYCQVWDSSDHVVFEGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 363)

H6 ДНК  
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAATTTCACTAGCTATGGCATTCACTGGGTCCGCCAGGCT  
CCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTTATAAATACTA  
TGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT  
ATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGG  
GACTCCTGGAACGACAGATTAACTACTACTCTACGATATGGAGCTCTGGGGCCAAGG  
GACCACGGTCACCGTCTCTCA  
(SEQ ID NO: 276)

H6 Белок  
QVOLVESGGGVVOPGRSLRLSCAASGFIFSSYGIHWVROAPGKLEWYAVISYDGSYKYA  
DSVKGRFTISRDNSENKNTLYLMNSLRAEDTAVYYCARGDSWNDRLNYYFYDMDVWQGT  
TVTVSS (SEQ ID NO: 277)

L6 ДНК  
TCCTATGAGCTGACTCAGGCACCCCTCAGTGTCCGTGTCGCCAGGACAGACAGCCAGCATC  
ACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATATGCTTGTGGTATCAGCAGAAAGCCAGG  
CCAGTCCCCTGTGCTGGTCACTATCAAGATAAGAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCG  
ATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGGACCCAGGCTAT  
GGATGAGGCTGACTATTACTGTCAAGCGTGGGACAGCAGCACTGTGTTATTTCGGCGGA  
GGGACCAAGCTGACCGTCCTA  
(SEQ ID NO: 278)

L6 Белок

SYELTOAPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQOKPGOSPVLVTYQDKKRPSGIPERFSG  
SNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTWFEGGGTKLTVL  
 (SEQ ID NO: 279)

H7 ДНК

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCT  
CACCTGCAGCTGTCTCTGGTGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAAGTGGATCCG  
CCAGCACCAGGGAAGGGCTGGAGTGGATTGGGTTCATCCATTACAGTGGGACCACCT  
ACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGACTTACCCTATCAGTAGACACGTCTAAGAGCCAGT  
TCTCCCTGAAGCTGAAGCTCTGTGACTGCCCGGGACACGGCCGTGATTACTGTGCGAGAG  
AAGTTGGCAGCTCTGTCGGGTAACCTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACC  
GTCTCTCTCA (SEQ ID NO: 280)

H7 Белок

QVLOESGPGPLVKPSOTLSLTCTVSGGSISGGYYWSWIRQHPGKLEWIGFIHYSGTTYNP  
SLKSRLTSLVDTSKSOFSKLNSVTAADTAVYYCAREVGSSSGNWFDPWGQGLTVTVSS (SEQ  
 ID NO: 281)

L7 ДНК

TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCAGGACAGACAGCCAGCATC  
ACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATATGCTTGTGTTATCAGCAGAAGCCAGG  
CCAGTCCCTGTGGTGGTCACTATCAAGATAACAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCG  
ATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACAGCCACTTTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTAT  
GGATGAGGCTGACTATTACTGTGAGCGGTGGGACAGCACTGCGATATTTCGGCGGA  
GGGACCAAGCTGACCGTCTCA  
 (SEQ ID NO: 282)

L7 Белок

SYELTOPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQOKPGOSPVIYODNKRPSGIPERFSG  
SNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 283)

H8 ДНК

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATTCACTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACT  
ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG  
TATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG  
GGACTCTGGAACGACAGATTAACTACTACTTCTACGATATGGACGTCTGGGGCCAAG  
GGACCACGGTCACCGTCTCTCTCA  
 (SEQ ID NO: 284)

H8 Белок

QVQLVESGGGVVOPGRSLRLSCAASGTFESSYGIHWVROAPGKLEWVAVISYDGSNKYYA  
DSVKGREFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCARGDSWNRDLNYYFYDMDVWGQGT  
TVTIVSS (SEQ ID NO: 285)

L8 ДНК

TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCAGGACAGACAGCCAGCATC  
ACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATATGCTTGTGTTATCAGCAGAAGCCAGG  
CCAGTCCCTGTACTGGTCACTATCAAGATAACAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCG  
ATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACAGCCACTTTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTAT  
GGATGAGGCTGACTATTACTGTGAGCGGTGGGACAGCAGCACTGTGGTATTTCGGCGGA  
GGGACCAAGCTGACCGTCTCTCA  
 (SEQ ID NO: 286)

L8 Белок

SYELTOPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQOKPGOSPVLVIYODNKRPSGIPERFSG  
SNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTWFEGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 287)

H9 ДНК

CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCGTCTGGATATACCTTCAATAGCTATGGCATGCCTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATACATACT  
ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACTCTGT  
ATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAG  
GTCCGGGCGTATAGCAAGTGGCTGGTACGCCGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCT  
GTTCACCGTCTCTCTCA  
 (SEQ ID NO: 288)

H9 Белок

QVQLVESGGGWOPGRSLRLSCAASGYTFNSYGMHWVROAPGKLEWVAVIWDGSNTY  
YADSVKGREFTISRDISKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCAREVRAYSSGWYAADFVWGQGL  
VTIVSS (SEQ ID NO: 289)

L9 ДНК

TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACAGTCAGGATC  
ACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAATCTTTATGCAAACTGGTACCAGCAGAAGGCCAGG  
ACAGGCCCTGTAGTGTCTTCTATGTTGTTAAACAAACCGGCCCTCAGGGATCCCAAGCCG  
ATTCTCTGGCTCAGCTCAGGAACACAGCTTCTTGACCATCACTGCGGCTCAGGCGGA  
AGATGAGGCTGACTATTATTGTAACCTCCGGGACAGCAGTGGTAACCATGTGGTATTTCG  
GCGGAGGACACGCTGACCGTCTCTCA  
 (SEQ ID NO: 290)

L9 Белок

SSELTOPPAVSVALGOTVRITCOGDSLRIFYANWYQOKPGOAPVVVEYGKNNRPSGIPDRFS  
GSSSGNTASLTITAAQAEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTTLTVL (SEQ ID NO: 291)

H10 ДНК

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAACGCTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATGGCATGCCTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAGTAAATACT  
ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG  
TATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGT  
AAGAAGTGGGAGCTACTACGAACAGTATTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA  
CCACGGTCCCGTCTCTCTCA  
 (SEQ ID NO: 292)

H10 Белок

QVQLVESGGGVVOPGRSLRLSCATSGFTFSSYGMHWVROAPGKLEWVAVIWDGSSKYY  
ADSVKGREFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCARVRSGSYYEYYGMDVWGQGT  
VAVSS (SEQ ID NO: 293)

L10 ДНК

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC  
ATCACTTGCCGGGCAAAATCAGTACATTAGCACCTATTTAAATGGTATCAGCAGAAACCA  
GGGAAAGCCCTTAAGGTCTGATTTATGCTGCATCCAGTTTGCAAGTGGGGTCCCATCA  
AGGTTCAAGTGGCAGTGGATTGAGACAGATTTCATCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT  
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTGACGAGAGCTACACTACCCCGTACACTTTCGGCCA  
AGGACACGACTGGAGATTAAA  
 (SEQ ID NO: 294)



L10 Белок  
DIOMTQSPSSLASVVGDRVTTTCRANQYISTYLNWYQOKPGKAPKVL+YAASSLQSGVPSRFS  
SGSGFTDFTLTISSLOPEDFATYYCQQSYTTPITFGQGTREIK (SEQ ID NO: 295)

H11 ДНК  
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTTTACATTAGTGGTGTACTAGTAGCTATACTA  
CGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAAGTCACTGT  
ATCTGCACATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAAGT  
GGGATCTACTACGACTACTACGGTATGGACGCTTGGGGCCAAGGGACACGGTCAACCGT  
CTCCTCA (SEQ ID NO: 296)

H11 Белок  
EVQLVESGGGLVOPGGSRLSCAASGFTFSSYSMNWVROAPGKGLEWVSYISGRITSSVYYA  
DSVKGRFTISRDNKNSLYLHMNSLRDEDAVYYCARSGIYYDYGYMDVWVGQGTITVYSS  
(SEQ ID NO: 297)

L11 ДНК  
GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCCC  
ATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTITTAACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCT  
TGGTACCAAGCAGAAACCAGGACAGCCICCAAGCTGCICATTTACTTGGACAICCAACCGG  
GAAGGCGGGGTCCCTGACCGATTACAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCAC  
CATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTACGACGATTTTACTAC  
TCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 298)

L11 Белок  
DIVMTQSPDSLAVSLGERAPINCKSSQSVLNSSNNKNYLAWYQOKPGOPPKLLIYWTSTREG  
GVPRFSGSGSGTDFTLTISSLOAEDVAVYYCQYFTTPWTFGQGTKEIK (SEQ ID NO: 299)

H12 ДНК  
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACT  
ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG  
TATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG  
GGCAGCCTGCTATAGATTACTACTCTACGGTATGGACGCTTGGGGCTAGGGAC  
CACGGTCACCGTCTCCTCA  
(SEQ ID NO: 300)

H12 Белок  
QVQLVESGGGVVOPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAIVWYDGSNKYY  
ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAATAIDYIYYSGMDVWGLGTT  
VTYSS (SEQ ID NO: 301)

L12 ДНК  
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACC  
ATCATCTGTGCGGCGAGTCAAGGTATTAGTAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCGGAAACCA  
GGAAAAGCCCTCAAGTTCCTGATCTACTGCATCCAGTTTGCAAAAGTGGGTCCCATCA  
CGGTTACAGCGCAGTGGATTGGGACAGATTTCACCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCT  
GAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCGCTCACTTTTCGGCGG  
AGGGACCAAGGTGGAGATCAAA  
(SEQ ID NO: 302)

L12 Белок  
DIOMTQSPSSVSASVVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQOKPGKAPKFLIYTASSLQSGVPSRFS  
SGSGTDFTLTISSLOPEDSATYYCQADSFLTFGGGTKEIK  
(SEQ ID NO: 303)

H13 ДНК  
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACT  
ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG  
TATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG  
GGGGGTATACCAAGTAGCTGACTACTACTACTACGGTATGGACGCTTGGGGCCAAGGGA  
CCACGGTCACCGTCTCCTCA  
(SEQ ID NO: 304)

H13 Белок  
QVQLVESGGGVVOPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAIVWYDGSNKYY  
ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGIPVADYIYYGMDVWVGQGT  
VTYSS (SEQ ID NO: 305)

L13.1 ДНК  
GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTACCCTTGGACAGCCGGCCCTCC  
ATCTCTGTCAGGCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAGTATGAGAGACACTACTTGAATTGG  
TTTCAGCAGAGGGCAGGCCAATCTCCAAGCGCCTAATTATAAGGTTTCTAACTGGGAC  
TCTGGGGTCCCATACAGATTACAGCGCAGTGGGTGAGGCACTGATTTACACTGCAAAATC  
ACGAGGTTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTACTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCC  
TCCGGCTTTCCGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 306)

L13.1 Белок  
DVYMTQSPSLPVTLGOPASISCRSSQLVYSDGDTYLNWFOORPGOSPRRLIYKVSNDWSG  
VPLYRFGSGSGTDFLTLOISRVEAEDVGIYCYCMQGTWHPAFGQGTREIK (SEQ ID NO: 307)

L13.2 ДНК  
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC  
ATCACTTGTGCGGCGAGTCAAGGTCTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA  
GGGAAAGCCCCCAAGCTCCTGATGTATAACACATCCAGTTTGCAAGTGGGTCCCATCA  
AAAGTTTACAGCGCAGTGGATTGGGACAGATTTCAGTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC  
CTGAAGATTITGCAAGTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTTTTCGGCG  
GAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA  
(SEQ ID NO: 308)

L13.2 Белок  
DIOMTQSPSSVSASVVGDRVTITCRASQGLSSWLAWYQOKPGKAPKLLMYNTSSLSQGVPSRF  
SGSGSGTDFSLTISSLOPEDFASYCQQAANSFPLTFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 309)

H14 ДНК  
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACT  
ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG  
TATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG  
GGGGGTATACCAAGTAGCTGACTACTACTACTACGGTATGGACGCTTGGGGCCAAGGGA  
CCACGGTCACCGTCTCCTCA  
(SEQ ID NO: 304)

## H14 Белок

QVOLVESGGGVVOPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYY  
ADSVKGRFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCARGGGIPVADYYYYGMDVWGQGT  
VTYSS (SEQ ID NO: 305)

## L14.1 ДНК

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCC  
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAGTGATGGAACACCTACTTGAATTGG  
TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCTAATTTATAAGGTTTCTAACTGGGAC  
TCCTGGGGTCCCAGACAGATTACAGCGCATTTGGGTTCAGGCACTGACTTCACACTGAAAAATC  
AGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTACTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCC  
TCCGGCCTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 310)

## L14.1 Белок

DVVMTQSPLSLPVTLGOPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQORPGOSPRLIYKVSNWDSG  
VPDRFSGISGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTWHPAFEGQGRLEIK (SEQ ID NP: 311)

## L14.2 ДНК

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC  
ATCACTGTTCGGGCGAGTCAAGGTCTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAAACCA  
GGGAAAGCCCCCAAGCTCCTGATGTATAACACATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATC  
AAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAGTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC  
CTGAAGATTTTGCAAGTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTTTTCGGCG  
GAGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 312)

## L14.2 Белок

DIOMTOSPSVSASVGDRVTITCRASQGLSSWLAWYQOKPGKAPKLLMYNTSSLQSGVPSRF  
SGSGGTDFTLTISSLOPEDFASYCQANSFPLTFGGGTVKVEIK (SEQ ID NO: 309)

## H15 ДНК

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAAGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCGCTTGGATTCCCTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCAGTTATATGGTTTGATGGAAGTAATAAATACT  
ATGCGGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCCAAGAACACGCTG  
TATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG  
GGGGGTATAGCAATGGCTGACTACTACTTCTACGGTATGGACGCTTGGGGCCAAGGGA  
CCACGGTCAACCTCTCTCA (SEQ ID NO: 313)

## H15 Белок

QVOLVESGGGVVOPGKSLRLSCAASGFPFSNYGMHWVROAPGKGLEWVAVIWFDGSNKYY  
ADSVKGRFTISRDNPKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCARGGGIAVADYYFYGMDVWGQGT  
VTYSS (SEQ ID NO: 314)

## L15.1 ДНК

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCC  
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCATATACAGTGATGGAACACCTACTTGAATTGG  
TTTCAACAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCTAATTTATAAGGTTTCTAACTGGGAC  
TCCTGGGTCCAGACAGATTACGCGCAGTGGGTCAAGCACTGATTTCACACTGAAAT  
CAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGC  
CTCCGGCCTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 315)

## L15.1 Белок

DVVMTQSPLSLPVTLGOPASISCRSSQSLYSDGNTYLNWFQORPGOSPRLIYKVSNWDSGV  
PDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQGTWHPAFEGQGRLEIK (SEQ ID NO: 316)

## L15.2 ДНК

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC  
ATTACTTGTTCGGGCGAGTCAAGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAAACCA  
GGGAAAGCCCCCAAGGTCTGACCTATACTACATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA  
AGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTG  
GAAGATTTTGCTACTTACTTTTGTCACAGGCTGACAGTTTCCCTCTCACTTTTCGGCGGG  
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 317)

## L15.2 Белок

DIOMTOSPSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQOKPGKAPKVLTYTTSSLQSGVPSRF  
SGSGGTDFTLTISSLOPEDFATYFCQADSFPLTFGGGTVKVEIK (SEQ ID NO: 318)

## H16 ДНК

CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACT  
ATGCAAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCCAAGAACACGCTG  
TATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG  
GGGGGTATAGCAATGGCTGACTACTACTACTACGGTATGGACGCTTGGGGCCAAGGGA  
CCACGGTCAACCTCTCTCA (SEQ ID NO: 319)

## H16 Белок

QVOLVESGGGVVOPGRSLRLSCAASGFTESNYGMHWVROAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYY  
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCARGGGIAVADYYYYGMDVWGQ  
TTVTYSS (SEQ ID NO: 320)

## L16.1 ДНК

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCC  
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGAACACCTACTTGAATTGG  
TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCTAATTTATAAGGTTTCTTACTGGGAC  
TCCTGGGTCCAGACAGATTACGCGCAGTGGGTCAAGCACTGATTTCACACTGAAAAAT  
CAGTAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGC  
CTCCGGCCTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 321)

## L16.1 Белок

DVVMTQSPLSLPVTLGOPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQORPGOSPRLIYKVSYWDSG  
VPDRFSGSGSSTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMGGTHWPPAFEGGGRLEIK (SEQ ID NO: 322)

## L16.2 ДНК

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC  
ATCACTTGTTCGGGCGAGTCAAGTCTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAAACCA  
GGGAAAGCCCCCTAAACTCTGTCTCCATAATGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA  
AGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT  
GAAGATTTTGTAAATTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTTTTCGGCGGA  
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 323)

## L16.2 Белок

DIOMTOSPSVSASVGDRVTITCRASQSLSSWLAWYQOKPGKAPKLLHNASLGSQVPSRF  
SGSGGTDFTLTISSLOPEDFVNYYCQANSFPLTFGGGTRVEIK (SEQ ID NO: 324)

## H17 ДНК

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTAAGACT  
CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTAAGTAGTTATGGCATGCTCTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTTATGGTTTGATGGAAGTTATAAAACT  
ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAATCCAAGAACACGCTG  
TATCTGCAAATGAACAGCCTGCAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGA  
TAGTACAACATATGGCCACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTC  
A (SEQ ID NO: 325)

## H17 Белок

QVOLVESGGGVVPGRSLRLSCAASGFTLSSYGMLWVROAPGKGLEWVAVLWFDGSYKNY  
ADSVKGRFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCARDSTTMAHFDYWGQGITLVVSS  
(SEQ ID NO: 326)

## L17 ДНК

CAGACTGTGGTGACCCAGGAGCCATCGTTCTCAGTGTCCCCTGGAGGGACAGTCACACTC  
ACTTGTGGCTTGAACCTCTGGCTCAGTCTCTACTAGTTACTTCCCAGCTGGTACCAGCAG  
ACCCAGGCCAGGCTCCACGCACGCTCATCTACAGCACAAACAGTCGCTCTTCTGGGGTC  
CCTGATCGCTTCTCTGGCTCCATCCTTGGGAACAAAGCTGCCCTCACCATCACGGGGGCC  
CAGGCAGATGATGAATCTGATTATTACTGTGTCTGTATATGGGTAGAGGCATTGGGTG  
TTCCGGCGGAGGACCAAGCTGACCGTCTTA (SEQ ID NO: 327)

## L17 Белок

QTVVTOEPSESVSPGGTVTLTCGLNSGSVSTSYFPSWYQOTPGQAPRTLIYSTNSRSSGVPDRF  
SGSILGNKAALTTTGAQADDESYYCVLYMGRGIWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 328)

## H18 ДНК

CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAAGTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACT  
ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAATCCAAGAACACGCTG  
TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG  
GGGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA  
CCACGGTCAACGCTCTCTCA  
(SEQ ID NO: 319)

## H18 Белок

QVOLVESGGGVVPGRSLRLSCAASGFTESNYGMHWVROAPGKGLEWVAIVIWDGSNKY  
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCARGGGIADVADYYYGMDVWGQG  
TTVTYSS (SEQ ID NO: 320)

## L18.1 ДНК

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCTCC  
ATCTCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGAACACCTACTTGAATTGG  
TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCCCTAATTTATAAGGTTTCTTACTGGGAC  
TCTGGGTCCCAGACAGATTACAGCGGCGAGTGGGTGAGGCACTGATTTCACACTGAAAT  
CAGTAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGC  
CTCCGGCTTTCCGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 329)

## L18.1 Белок

DVVMTQSPISLPVTLGOPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQORPGQSPRRLIYKVSYWDSG  
VPDRFSGSGGTDFTLKISRVEADVGVYYCMQGTWHPAFGGQTRLEIK (SEQ ID NO: 330)

## L18.2 ДНК

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC  
ATCACTTGTGGGCGAGTCAGAGTCTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA  
GGGAAAGCCCCCTAAACTCTCTGCTCTATAATGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGCCCCATCA  
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCTACCATCAGCAGCCTGCAGCTG  
GAAGATTTTGTAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTTTTCGGCGGA  
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA  
(SEQ ID NO: 331)

## L18.2 Белок

DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQSLSSWLAWYQOKPGKAPKLLYNASSLOSAPSREF  
SGSGGTDFTLTISSLOPEFVITYYCCQANSFPLTGGGTRVEIK (SEQ ID NO: 332)

## H19 ДНК

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACT  
ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAATCCAAGAACACGCTG  
TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG  
GGGGGGTATACCAAGTAGCTGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA  
CCACGGTCAACGCTCTCTCA  
(SEQ ID NO: 304)

## H19 Белок

QVOLVESGGGVYVGRSLRLSCAASGFTSSYGMHWVROAPGKGLEWVAIVIWDGSNKYY  
ADSVKGRFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCARGGGIPVADYYYGMDVWGQGIT  
VTYSS (SEQ ID NO: 305)

## L19.1 ДНК

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCTCC  
ATCTCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAGTGATGGAGACACCTACTTGAATTGG  
TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCCCTAATTTATAAGGTTTCTAACTGGGAC  
TCTGGGTCCCATACAGATTACAGCGGCGAGTGGGTACAGCACTGATTTCACACTGCAATC  
AGCAGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTACTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCC  
TCCGGCTTTCCGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAT (SEQ ID NO: 306)

## L19.1 Белок

DVVMTQSPISLPVTLGOPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQORPGQSPRRLIYKVSNNWDSG  
VPYRFSGSGGTDFTLQISRVEADVGIYYCMQGTWHPAFGGQTRLEIK (SEQ ID NO: 307)

## L19.2 ДНК

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC  
ATCACTTGTGGGCGAGTCAGGCTCTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA  
GGGAAAGCCCCCAAGCTCCTGATGTATAACACATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATC  
AAGGTTTCAGCGGCGAGTGGATCTGGGACAGATTTCAGTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC  
CTGAAGATTTGCAAGTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTTTTCGGCG  
GAGGACCAAGGTGGAGATCAAA  
(SEQ ID NO: 308)

## L19.2 Белок

DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGLSSWLAWYQOKPGKAPKLLMYNTSSLSGVSREF  
SGSGGTDFSLTISSLOPEFASYCCQANSFPLTGGGTRVEIK (SEQ ID NO: 309)

## H20 ДНК

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACT

ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG  
TATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG  
GGGGGTATACCAAGTACGTACTACTACTACGGTATGGACGCTGGGGCCAAGGGA  
CCACGGTCACCGTCTCCTCA  
(SEQ ID NO: 304)

H20 Белок  
OVOLVESGGGWOPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAIVWYDGSNKYY  
ADSVKGRFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCARGGGIPVADYYYYGMDVWGOGTT  
VTVSS (SEP ID NO: 305)

L20.1 ДНК  
GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCC  
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAGTATGGAGACACCTACTTGAATTGG  
TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCTAATTTATAAGGTTTCTAACTGGGAC  
TCTGGGGTCCCATACAGATTACAGCGGCAGTGGGTGAGGCACTGATTTCACACTGCAAAATC  
AGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTACTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCC  
TCCGGCTTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAATA (SEQ ID NO: 306)

L20.1 Белок  
DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGDTYLNWFQORPGQSPRLIYKVSNDWSG  
VPYRFGSGSGTDFTLQISRVEAEDVGIYYCMQGTWHPAFGQGTREIK (SEQ ID NO: 307)

L20.2 ДНК  
GACATCCAGATGACCCAGTCCCATCTTCCGTGCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCC  
ATCACTTGTGCGGCGAGTCAAGGTCTTAGCAGCTGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA  
GGGAAGGCCCAAGCTCTGATGATAACACATCCAGTTTCAAAGTGGGGTCCCATC  
AAGGTTACAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTAGTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC  
CTGAAGATTTTGCAAGTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTACTTTTCGGCG  
GAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA  
(SEQ ID NO: 333)

L20.2 Белок  
DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGLSSWLAWYQOKPGKAPKLLMYNTSSLQSGVPSRF  
SGSGSGTDFSLTISSLOPEDFASYCQANSPFLTEGGGTVKVEIK (SEQ ID NO: 309)

H21 ДНК  
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCTCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCAATTAGTGGTAGTGGTGGAAATACACACT  
ACGCAGACTCCGTGAAGGGCGGTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG  
TATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGA  
TCTCAACTGGGAGCTTTTGATATCTGGGGCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA  
(SEQ ID NO: 334)

H21 Белок  
EVOLLESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVROAPGKGLEWVSAISGSGGSHYA  
DSVKGRFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCAKDLNWGAFDIWGOGTMVTVSS (SEQ  
ID NO: 335)

L21 ДНК  
CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCAGGGCAGAGGGTCACCAT  
CTCCTGCAGTGGGAGCAGCTCCAACATTGGGGCGGTTATGTTGTACATTGGTACCAGCA  
GCTTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATCTATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGT  
CCCTGACCAATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGAAT  
CCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAAGCATGGGATAACAGCCTGAATGCTC  
AAGGGGTATTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTCA (SEQ ID NO: 336)

L21 Белок  
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYVHWYQOLPGTAPKLLIYGNSNRPSPGVPDO  
FSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCKAWDNSLNAQGVFGGKLTVL (SEP ID NO: 337)

H22 ДНК  
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGCACAGCCGGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGGCTCTGGATTCTCCTTTAGAGGCTATGTCATGACTTGGGTCCGCCAGGCT  
CCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGAATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCATACTACTA  
CGCAGACTCCGTGAAGGGCGGTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT  
GTCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGGA  
GACAGCTCGAATACTACTCCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACACCGGTACGTCT  
CTCCTCA (SEQ ID NO: 338)

H22 Белок  
EVOLLESGGGLAOPGGSRLRLSCAGSGFSFRGYVMTWVROAPGKGLEWVSGISGSGGSHYYA  
DSVKGRFTISRDNKNTLCLQMNLSLRAEDTAVYYCAKGDSSNYYSGMDVWGOGTTVIVSS  
(SEQ ID NO: 339)

L22 ДНК  
GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGCTCTGGGCGAGAGGGCCACC  
ATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAACCTCAACAATAAGAACTACTTAGCT  
TGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCTTCTACCCGG  
GAATCCGGGGTCCCTGACCGATTACGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTCTACTCTCACC  
ATCAGCAGCCTGCAGGCTGAGGATGTGGCAATTTATTACTGTACAGCAATTTATGTTCT  
CCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 340)

L22 Белок  
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSOSVLYNSNNKNYLAWYQOKPGQPPKLLIYWASTRES  
GVPPDRFSGSGTDFTLTISSLOAEDVAIYYCQOFYGPPLTEGGGTVKVEIK (SEQ ID NO: 341)

H23 ДНК  
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGT  
CTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATGCACTGGGTGCGACAGGC  
CCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAAATGGTGGCACAACAA  
ATGGACAGAAAGTTTCAGGCAAGGCTACCATGACCAGGGACAGTCCATCAGCACAGCC  
TACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGATTACTGTGCGAGAGG  
GAACTGGAAACGACGATGCTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTC  
A (SEQ ID NO: 342)

H23 Белок  
OVOLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHVROAPGQGLEWMGWINPNNNGTN  
YQKFPGRVTMTTRDTSISTAYMELSLRLSDDTAVYYCARGNWNDDAFDWGOGTMVTVSS  
(SEQ ID NO: 343)

L23 ДНК  
TCCTATGAGCTGACTCAGTCACCCCTCAGTGTCCGTGTCCCGAGGACAGACAGCCAGCATC  
ACCTGTCTTGGTGATAAATTGGGGGATAAATTGCTTTCTGGTATCAGCAGAAAGCCAGGC  
CAGTCCCTGTGTGGTCACTATCAAGATAGCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGA  
TTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATG  
GATGAGGCTGACTATTACTGTACAGCGTGGGACAGCAGCGCGGGGGGTATTTCGGCG  
GAGGGACCAAGTTGACCGTCTCA  
(SEQ ID NO: 344)

L23 Белок  
SYELTQSPSVSPGQTASITCSGDKLGDKFAFWYQOKPGOSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGS  
NSGNTATLTISGTOAMDEADYYCQAWDSSAGGVFEGGKLTVL  
 (SEQ ID NO: 345)

H24 ДНК  
CAGGTGCAACTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACT  
ATGTAGACTCCGTGAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG  
TATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAAT  
GGGTTTACTATGGTTCGGGAGCCCTCTACTACGGTATGGACGTCTGGGCCAAGGGA  
CCACGGTCACCGTCTCTCA  
 (SEQ ID NO: 346)

H24 Белок  
OYOLFEESGGGVVOPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKLEWVAVIWDGSKNYY  
VDSVKGRFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCARMGFTMVRGALYYGMDVWGQGT  
TVTVSS (SEQ ID NO: 347)

L24 ДНК  
TCCTCTGAGCTGACTCAGGACCCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACAGTCAGGATC  
ACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATCATGCAAGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGG  
ACAGGCCCTGTACTTGTCTATCTATGGTGAAACAACCGCCCTCAGGGATCCAGACCGG  
ATTCTCTGACTCCAGTTCAGGAACACAGCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGA  
AGATGAGGCTGACTATTATTGTAATTATCGGGACAACAGTGGAACCATCTGTGTTCG  
GCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTCA  
 (SEQ ID NO: 348)

L24 Белок  
SSELTQDPASVSVALGOTVRITCQGDLSRSHASWYQOKPGOAPVLVIYGENNRPSPIDRFSD  
SSGNTASLTITGAQAEADYYCNYRDNNGNHLVFEGGKLTVL (SEQ ID NO: 349)

H25 ДНК  
GAGGTGCAGCTGTTGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTCGTAGTGGTAGTACCATACT  
ACGCAAGACTCCGTGAAGGCCGCTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG  
TATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGTGGAAC  
GAGATATTGTACTGGTTATTAGCGACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCGTCTCTCA  
A (SEQ ID NO: 350)

H25 Белок  
EYOLLESGGGLVOPGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVROAPGKLEWVSAISRSGSTYYAD  
SVKGRFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCPEPRYFDWLLGDWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 351)

L25 ДНК  
GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACC  
ATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAACCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCT  
TGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCTTCTACCCGG  
GAATCCGGGTCCCTGACCGATTACGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTCTACTCTCACC  
ATCAGCAGCCTGCAGGCTGAGGATGTGGCAATTTATTACTGTACAGAAATTTATGTCCT  
CCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAATCAAA (SEQ ID NO: 340)

L25 Белок  
DIVMTOSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYNSNNKNYLAWYQOKPGOPPKLLIYWASTRES  
GVPDRFSGSGGTDFLTITSSLOAEDVAIYYCQQFYGPPLTFGGGKKEIK (SEQ ID NO: 341)

H26 ДНК  
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAAATGGTATGAAGGAAGTAATAAATACT  
ATGGAGACTCCGTGAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG  
TATTTGCAAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGATACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG  
CGCCACGACTACGGTGACTTCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCAAGG  
TCACCGTCTCTCTCA (SEQ ID NO: 352)

H26 Белок  
OVOLVESGGGVVOPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKLEWVAVKWYEGSNKY  
YGDSVKGRFTISRDNKNTLYLOMNSLRGEDTAVYYCARGAHDYGFYYGMDVWGQGTI  
TVTVSS (SEQ ID NO: 353)

L26 ДНК  
TCCTATGAAGTACTGACTCAGCCAGCCTCAGTGTCCGTGTCCCAAGGACAGATAGCCAGCATC  
ACCTGCTCTGGAGATAATTGGGGGATAAATATATTTGCTGGTATCAGCAGAAAGCCAGGC  
CAGTCCCTGTGCGGGTCATCTATCAAGATAACAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGT  
TTCTCTGGCTCCAATTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGAACCCAGGCTATG  
GATGAGGCTGACTATTACTGTACGGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTATTTTCGGCGGAG  
GGACCAAGCTGACCGTCTCA  
 (SEQ ID NO: 354)

L26 Белок  
SYELTOPASVSVPQIASITCSGDNLDGKYICWYQOKPGOSPVRVIYQDNKRPSGIPERFSGS  
NSGNTATLTISGTOAMDEADYYCQAWPSSWFEGGKLTVL (SEQ ID NO: 355)

H27 ДНК  
GAGGTGCAGCTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC  
TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTTATAGTGGCGGTAGCACAATACT  
ACGCAAGGCTCCGTGAAGGCCGCTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG  
TATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGA  
TCGGGAGGGAAGCACTGGTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACACCGGTCA  
CCGTCTCTCTCA (SEQ ID NO: 356)

H27 Белок  
EYOLLESGGGLVOPGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVROAPGKLEWVSAISYSGGSTYYA  
GSVKGRFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCAKDREGATWYYGMDVWGQGTITVTV  
SS (SEQ ID NO: 357)

L27 ДНК  
TCCTATGAAGTACTGACTCAGCCACCCCTCAGTGTCCGTGTCCCAAGGACAGACAGCCAGCATC  
ACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGAAAGCTATGCTTGCTGGTATCAGCAGAAAGCCAGG  
CCAGTCCCTGTACTGGTCACTATCAAGATTACAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGG  
CTTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTAT  
GGATGAGGCTGACTATTACTGTACGGCGTGGGACAGAAGTACTGTACTATTTCGGCGGA  
GGGACCAAGCTGACCGTCTCA  
 (SEQ ID NO: 358)

L27 Белок  
SYELTOPPSVSPGQTASITCSGDKLGESYACWYQOKPGOSPVLVIYQDYKRPSGIPERFSGS  
NSGNTATLTISGTOAMDEADYYCQAWDRSTVLEGGGKLTVL  
 (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 дополнительно 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, кодируемую полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жёстких условиях с комплементом полинуклеотида, кодирующим вариабельный домен лёгкой цепи, выбранный из группы, состоящей из L1-L27. В другом варианте изобретения вариабельный домен лёгкой цепи содержит последовательность аминокислот, кодируемую полинуклеотидом, который гибридизуется в очень жёстких условиях с комплементом полинуклеотида, кодирующего 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, кодируемую полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жёстких условиях с комплементом полинуклеотида, кодирующим вариабельный домен тяжёлой цепи, выбранный из группы, состоящей из H1-H27. В другом варианте изобретения вариабельный домен тяжёлой цепи содержит последовательность аминокислот, кодируемую полинуклеотидом, который гибридизуется в очень жёстких условиях с комплементом полинуклеотида, кодирующего 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 нейтратирующую 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 мутеин 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 конкретные 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)

```
gctagcaccaggcccatcgggtctccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagcgccctgggctgcctgtcaaggact
actccccgaaccggtagcgggtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagcggcggtgcacaccttcccagctgtctacagtcctcaggactctactc
cctcagcagcgtgtgtgacctgtgccccctcagcaacttggcaccagacctacacctgcaacgtatgacacagccagcaacaccaagggtggac
aagacagttgagcgcgaatgtgtgtcgaagtgtccaccgtgtccagcaccacctgtgtgagcagcagcgtcagtcctcttcccccaaaacccaag
gacacctcatgatctcccggacccctgagggtcacgtgtgtgtgtggagctgagccacgaagaccccgaggtccagttcaactgtacgtgga
cggcgtggaggtgcataatgccaagacaagccacgggagggagcagttcaacagcacgttccgtgtgtgtagcgtctcaccgtgtgaccag
gactgggtgaacgggaggtacaaagtgaaggtctccaacaaggcctccagccccatcgagaaaaccatctccaaacaaaggagcag
ccccgagaaccacaggtgtacacctgtcccccatccgggagggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtcaaggctctacc
ccagcgacatcggcgtggagtgagagcaatgggagcggcggagaacaactacaagaccacacctccatgctggacgccagcgtctctt
cctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgtcacaaccactaca
cgcaagaagacccctccctgtctccgggtaaatga
```

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

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
SLSSWTVPSSNFGTQYITCNVDHKSNTKVDKTVKRCCKVECPCCPAPPVAGPSVFLFPPKPK  
DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRWSVLTVVH  
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPAIEKTIKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGK\*

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

cgtacgggtgctgcaccatctgtcttctctccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtgtgtgctgtgtaataacttctcc  
cagagagcgccaaagtacagtggaaggtgataacgccctccaatcgggtaactccagagagtgatcacagagcaggacagcaagcagacga  
cctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaaagcagactacgagaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcaggcgctgagctc  
gcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgtag

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

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK  
DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC\*

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

ggcccaaccgaaagcggcgccctcggctcactctgttccgccctcctctgaggagctcaagcaacaaggccacactggtgtgtctcataagtac  
ttctaccgggagccgtgacagtgccctggaagcagatagcagcccgtaaggcgggagtgagaccaccacccctcacaacaaagcaa  
caacaagtagcggcgccagcagctatctgacgctgagcctgagcagtggaagtcacacagaagctacagctgccaggtcacgcgatgaaggag  
caccgtggagaagcagtgccctcagaatgttcacatag

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

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPPSKQSN  
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')<sub>2</sub>. 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 тяжелую и/или легкую цепи) или его антигенсвязывающий фрагмент. Фрагменты антитела включают фрагменты F(ab')<sub>2</sub>, Fab, Fab', Fv, Fc и Fd и могут быть включены в однодоменные антитела, одновалентные антитела, одноцепочечные антитела, максисантитела (максибоды), миниантитела, интрабоды, диабоды, триатела (триабоды), тетратела (тетрабоды), 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) (монободы) 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')<sub>2</sub>. Этот фрагмент можно далее расщеплять агентом, восстанавливающим тиольную группу, с образованием одновалентных фрагментов 3.5S Fab'. Необязательно, реакцию расщепления можно осуществлять, используя группу, блокирующую сульфгидрильные 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 тяжелых цепей с образованием одновалентных фрагментов легкой-тяжелой 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  $1 \times 10^{-7}$  М 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-антигенсвязывающих белков, обладающих нужным свойством, например повышенной аффинностью, авидностью 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 антигенсвязывающих белков против TSLP, 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 антигенсвязывающий белок слитые белки могут содержать пептиды, добавленные для того, чтобы содействовать очистке или идентификации антигенсвязывающего белка (например, поли-His). Антигенсвязывающий белок может 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), позволяющий 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 антигенсвязывающих 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 антигенсвязывающих белка, причём один из примеров является гомодимером. Другие олигомеры включают гетеродимеры, гомотримеры, гетеротримеры, гомотетрамеры, гетеротетрамеры и т.д.

Один вариант изобретения относится к олигомерам, содержащим несколько антигенсвязывающих белков, связанных за счёт ковалентных или нековалентных взаимодействий между пептидными фрагментами, слитыми с антигенсвязывающими белками. Такие пептиды могут представлять собой пептидные линкеры (спейсеры), или пептиды, обладающие свойством промотировать олигомеризацию. Среди пептидов, которые могут промотировать олигомеризацию связанных с ними антигенсвязывающих белков, лейциновые застёжки-молнии и некоторые полипептиды, образованные из антител.

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

В одном варианте изобретения олигомер 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; Byrn et al., 1990, *Nature* 344: 677; и Hollenbaugh et al., 1992 "Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins", in *Current Protocols in Immunology*, Suppl. 4, c. 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 содействующее объединению (сборке) экспрессированного слитого белка подобно молекулам антитела, вследствие чего между Fc фрагментами возникают межцепные дисульфидные связи, образуется димер.

Термин "Fc полипептид" по данному описанию включает нативные и мутантные формы полипептидов, образованные из Fc области антитела. Также включаются усечённые (процессированные) формы таких полипептидов, содержащие шарнирную область, которая промотирует (индуцирует) 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 (вводимой ссылкой в данное описание) одноцепочечный полипептид протяжённостью 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 переменный участок тяжёлой и/или лёгкой цепи антитела против TSLP может быть заменён на переменный участок тяжёлой и/или лёгкой цепи антитела.

Или же олигомер представляет собой слитый белок, содержащий несколько антигенсвязывающих белков, с пептидными линкерами (спейсерными 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 лёгочного 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 гетерологического 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, полиоксипропиленгликоль 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 описанию, 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 складок 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); Gribskov et al., *Meth. Enzym.*, 183: 146-159 (1990); Gribskov 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 дикетопиперазина, 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 создаётся один или более новых N-связанных сайтов гликозилирования. Другие предпочтительные варианты антител включают цистеиновые варианты, в которых один или более цистеиновых остатков удаляют или заменяют на другую аминокислоту (например, серин) по сравнению с исходной аминокислотной последовательностью. Цистеиновые варианты могут применяться, если антитела должны претерпеть рефолдинг (повторную укладку) в биологически активную конформацию, такую как после выделения нерастворимых телец включений. Цистеиновые варианты, как правило, содержат меньше цистеиновых 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 тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2, CDR3 легкой цепи, имеющих одну аминокислотную замену, при условии, что антитело сохраняет специфичность связывания незамещенной области CDR. Не-CDR участок антитела может представлять собой небелковую молекулу, при этом связывающий агент перекрестно блокирует связывание антитела по данному описанию с человеческим TSLP и/или ингибирует 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 перекрестно 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 тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2, CDR3 легкой 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 варибельной области и константной области, в зависимости от ситуации используя методы: олигонуклеотидный синтез, сайт-направленный мутагенез и полимеразную цепную реакцию (ПЦР). ДНК, кодирующие каркасные участки варибельной 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 варибельный домен мышиного антитела (либо целый, либо часть его антигенсвязывающего сайта) и константный домен человеческого антитела. Или же фрагмент гуманизированного антитела может содержать антигенсвязывающий сайт мышиного моноклонального антитела и фрагмент варибельного 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 мышинные 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, Tuaillon et al., 1993, Proceedings of the National Academy of Sciences USA 90: 3720-24, и Tuaillon 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 мышинных 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 гибридных 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 гибридных клеток; установление линий гибридных клеток при использовании клеток гибридомы и идентификацию линии гибридных клеток, которая продуцирует антитело, связывающее TSLP полипептид. Такие линии гибридных клеток и продуцируемые ими моноклональные антитела к TSLP охватываются настоящим изобретением.

Моноклональные антитела, секретируемые линией гибридных 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 циномоглус 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, мышинное 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 одного 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 ВНК (ATCC CRL 10) и клеточную линию CV1/EBNA, полученную из линии почечных клеток африканской зелёной мартышки CV1 (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 экспрессию 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, кодирующей 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 переменного домена 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 переменных доменов (V<sub>L</sub> и V<sub>H</sub>). 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 переменными доменами (Kortt et al., 1997, *Prot. Eng.* 10: 423; Kortt et al., 2001, *Biomol. Eng.* 18: 95-108). Объединяя различные V<sub>L</sub>- и V<sub>H</sub>-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 переменных 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 мышинной линии NSO), COS, CHO или гибридные клетки. Примеры растительных клеток включают клетки табака, зерновых, сои и риса. Можно получить один или более реплицируемых векторов экспрессии, содержащих ДНК, кодирующую переменную или константную область антитела, и использовать их для трансформации подходящей клеточной линии, например, непродуцирующей миеломной линии клеток, такой как мышинная 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 переменного 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*, 2<sup>nd</sup> ed., Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1989; см. также Maniatis et al., 3<sup>rd</sup> 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 pic, 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); Picklesley et al., "Production of monoclonal antibodies against proteins expressed in *E. coli*," в *DNA Cloning 2: Expression Systems*, 2<sup>nd</sup> 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 мышши, включая, например, трансгенную или нокаутированную мышшь, 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. Производство 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 сенсibilизированной 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 P3X63 - 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 полиэтиленгликоль или неионный детергент, затем засевают с низкой плотностью на селективной среде, которая способствует росту гибридомных клеток, но не неслитых клеток миеломы. Предпочтительной селективной средой является среда HAT (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 клоны, 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 мышинового моноклонального антитела является инъекция гибридомных клеток в брюшную полость сингенной мышши, например мышши, обработанной (например, примированной 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-сефарозе, высокоэффективную 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), антиидиотипическое 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 вышеприведённых методов. Такие методы дополнительно 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 мышшей, 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 мышшей, созданных методами генной инженерии, которые продуцируют специфические человеческие антитела в ответ на антигенный стимул. Методы получения полностью человеческих антител при использовании трансгенных мышшей 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 мышшей, 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 мышшиной 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), продуцирующую 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, продуцирующей антитело против TSLP, может быть повышена слиянием линии трансформированных клеток с мышшиной 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 примирование В-клеток селезёнки человека человеческим TSLP с последующим слиянием примированных В-клеток с партнёром по гетерогрибидному слиянию (см., например, Boerner et al., 1991 *J. Immunol.* 147: 86-95).

В некоторых вариантах изобретения выбирают В-клетку, продуцирующую 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; Babcook 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, продуцирующую антитело, которое специфически связывается с TSLP. Можно также выделять человеческие В-клетки, например, из пробы периферической крови. Методы обнаружения одиночных В-клеток, которые продуцируют антитело с заданной специфичностью, общеизвестны в уровне техники, например метод локального гемолиза, анализ на проточном цитометре (флуоресцентно активированный клеточный сортинг), *in vitro* стимуляция 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, продуцируемого В-клеткой, с антигеном приводит к образованию комплекса, который может быть визуализирован в виде иммунопреципитата. После отбора В-клеток, продуцирующих 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 мышшиного 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 фазе лямбда, например, используя векторы  $\lambda$ ImmunoZap<sup>TM</sup>(H) и  $\lambda$ ImmunoZap<sup>TM</sup>(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  $\lambda$ ImmunoZap<sup>TM</sup>(H) и  $\lambda$ ImmunoZap<sup>TM</sup>(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™Н 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, продуцирующие антитела по изобретению, получены любым из вышеописанных 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 настоящее 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, мутант или вариант, полинуклеотиды, достаточные для применения в качестве гибридационных зондов, PCR праймеров или секвенирующих праймеров для идентификации, анализа, мутации или амплификации полинуклеотида, кодирующего полипептид, антисмысловые нуклеиновые кислоты для ин-

гибрирования 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 нуклеиновой кислоты, например вектора. Нуклеиновые кислоты могут быть однонитевыми или двухнитевыми и могут содержать РНК и/или ДНК нуклеотиды и их искусственные варианты (например, пептиднуклеиновые кислоты).

Нуклеиновые кислоты, кодирующие полипептиды антител (например, тяжёлую или лёгкую цепь, только вариабельный домен или полноразмерные), можно выделять из В-клеток мышей, иммунизированных TSLP-антигеном. Нуклеиновые 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 нуклеиновые кислоты, которые гибридизуются с другими нуклеиновыми кислотами (например, нуклеиновыми кислотами, содержащими любую нуклеотидную последовательность из A1-A27) 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 отмывки, 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 отмывки 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 отмывок в 0.1 X SSC, 0.2% SDS при 68°C. Кроме того, специалист в данной области техники может изменять условия гибридизации и/или отмывки, чтобы повысить или понизить жёсткость гибридизации таким образом, чтобы обычно оставались гибридизованными друг с другом нуклеиновые 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 нуклеиновую 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 нуклеиновую 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 A1-A27, или заданный её фрагмент, вариант или её производное, мутирует таким образом, что она кодирует аминокислотную последовательность, содержащую одну или более делеций или замен аминокислотных остатков, которые показаны в данном описании для A1-A27 как остатки, по которым отличаются две или более последовательностей. В другом варианте изобретения в результате мутагенеза вводят аминокислоту (инсерция), связанную с одним или более аминокислотных остатков, показанных в данном описании для A1-A27 как остатки, по которым отличаются две или более последовательностей. Или же в нуклеиновую 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 нуклеиновой кислоты по изобретению можно использовать для детекции нуклеиновой кислоты или сходных нуклеиновых 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 нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептид по изобретению или его участок. Примеры векторов включают, но без ограничения, плазмиды, вирусные векторы, неэписомные векторы млекопитающих и экспрессирующие векторы (векторы экспрессии, экспрессионные векторы), например, рекомбинантные экспрессирующие векторы (для экспрессии).

Рекомбинантные экспрессирующие векторы по изобретению могут содержать нуклеиновую кислоту по изобретению в форме, подходящей для экспрессии нуклеиновой 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 индуцибельной 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 нуклеиновыми 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, CHO 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 трансфицированные введённой нуклеиновой 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 иммуноглобулинов E (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  $T_H2$  реакции, и полагают, что стимулирование поражений при атопическом дерматите опосредуется ранней кожной инфильтрацией  $T_H2$  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 лёгочным 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/тяжёлой астмой и COPD (Ying et al., *J. Immunol* 181(4): 2790-8 (2008)).

Сверхэкспрессия TSLP в лёгких трансгенных мышей приводит к астмаподобному 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, Carpinio et al., *Mol. Cell Biol.* 24: 2584-2592 (2004)).

Помимо астмы повышенные уровни TSLP белка и мРНК найдены в поражённой коже больных атопическим дерматитом (AD) и в воспалённых 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-антигенсвязывающие 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-антигенсвязывающие белки и антитела по настоящей заявке 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 мышинового TSLP, например интрадермально, приводит к фиброзу в подкожном слое мышей, характеризующемуся пролиферацией фибробластов и отложением коллагена. Противodeйствие 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". Фибробласты представляют собой клетки соединительной ткани, которые распределены в соединительной ткани по всему организму. Фибробласты секретируют гибкий внеклеточный матрикс, соединяющий типа I и/или типа III коллаген. В ответ на поражение ткани соседние фибробласты 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  $\alpha$ -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 склеродермию,

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 сверхпродукцией 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, 26<sup>th</sup> Edition, Williams & Wilkins, 1995)). Лёгочный фиброз поражает от 30 до 70% больных склеродермией, 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-антигенсвязывающие 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 вышеприведённые показания являются предпочтительными, другое заболевание, расстройство или состояние может поддаваться лечению антигенсвязывающим 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 энтезопатии и артропатии), ювенильный дерматомиозит, ювенильный псориаз, ювенильный 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 энтезопатии и артропатии), дерматомиозит, псориаз, склеродермию, системную красную волчанку, васкулит, мие(о)лит, полимие(о)лит, дерматомиоз(л)вит, остеоартрит, нодозный полиартериит, гранулёматоз Вегенера, артериит, ревматическую полимиалгию, саркоидоз, склероз, первичный билиарный склероз, склерозирующий холангит, синдром Шегрена, псориаз, бляшечный псориаз, каплевидный псориаз, инверсный ("перевёрнутый") псориаз, пустулёзный 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-против-хозяина) и т.п. Конкретные варианты изобретения включают фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество TSLP-антигенсвязывающего белка.

Термин "лечение" (терапия) охватывает ослабление или предупреждение по меньшей мере одного симптома или другого аспекта расстройства или уменьшение тяжести заболевания и т.п. Антигенсвязывающий 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 ослабление действия заболевания (например, снижения числа или тяжести его симптомов или повышения эффективности другой терапии, или другой благоприятный эффект) или уменьшения вероятности того, что заболевание у субъекта может начаться или ухудшиться. Один вариант изобретения относится к способу, включающему введение пациенту антигенсвязывающего 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 адъювантом. 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-антигенсвязывающего 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 этилендиаминтетрауксусная 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, фенолиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, сорбиновая кислота или пероксид водорода); растворители (такие как глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль); сахарные спирты (такие как маннит или сорбит); суспендирующие агенты; поверхностно-активные вещества или увлажняющие агенты (такие как плуроникс, ПЭГ, эфиры сорбитана, полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат, тритон, трометамин, лецитин, холестерол (холестерин), тилоксапал); 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 адъюванты (см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Edition (A.R. Genrmo, éd.), 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-антигенсвязывающего 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-антигенсвязывающего 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 апиrogenного, парентерально приемлемого водного раствора, содержащего заданный TSLP-антигенсвязывающий белок в фармацевтически приемлемом носителе. Особенно пригодным носителем для парентеральной инъекции является стерильная дистиллированная вода, в которой TSLP-антигенсвязывающий 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 инъекцируемые микросферы, 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-антигенсвязывающий белок предпочтительно готовят в виде сухого порошка для ингаляции. В конкретных вариантах изобретения растворы TSLP-антигенсвязывающего 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 № PCTUS 94/001875, которая вводится ссылкой и описывает доставку в лёгкие модифицированных химическими методами белков.

Также предполагается, что рецептуры можно вводить перорально. TSLP-антигенсвязывающие 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-антигенсвязывающего 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-антигенсвязывающих 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-антигенсвязывающие 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 полиэфиры, 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-

гидроксизтилметакрилат) (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 мембраны. 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 флакон с раствором для внутривенного введения с пробкой, которую способна проколоть гиподермическая игла для инъекций.

Аспекты изобретения включают "самобуферизующиеся" рецептуры TSLP-антигенсвязывающих 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-антигенсвязывающего белка, содержащие TSLP-антигенсвязывающий белок с общей концентрацией соли менее 150 мМ.

Терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, содержащей TSLP-антигенсвязывающий 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-антигенсвязывающий 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-антигенсвязывающего 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 заданий.

Подходящие дозировки можно устанавливать, используя соответствующие данные зависимости доза-эффект. В некоторых вариантах изобретения антигенсвязывающие белки по изобретению можно вводить пациентам в течение продолжительного периода времени. Длительное введение антигенсвязывающего белка по изобретению сводит к минимуму побочную иммунную или аллергическую реакцию, ассоциированную с антигенсвязывающими 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 интралезионально (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, высвобождающимся 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 (RKRV, SEQ ID NO:371). Этот белок содержит C-концевую метку polyHIS-Flag (нуклеотидная последовательность =

```
ATGTTCCCTTTTGCCTTACTATATGTTCTGTCTGTCAGTTTCTTTCAGGAAAATCTTCATCTTACA
ACTTGTAGGGCTGGTGTAACTTACGACTTCACTAACTGTGACTTTGAGAAGATTAAGC
AGCCTATCTCAGTACTATTTCTAAAGACCTGATTACATATATGAGTGGGACCAAAAGTAC
CGAGTTCAACAACACCGTCTCTTGTAGCAATCGGCCACATTGCCTTACTGAAATCCAGAG
CCTAACCTTCAATCCCACCGCGCTGCGCGTCGCTCGCCAAAGAAATGTTCCGATGAA
AACTAAGGCTGCCTTAGCTATCTGTTGCCAGGCTATTTCGAAACTCAGATAAATGCTAC
TCAGGCAATGAAGAAGAGGACAACCAATAAATGTTCTGGAACAAGTGTCAATTACAAG
GATTGTGGCGTCGCTTCAATCGACCTTTACTGAAACAACAGCATCACCATCACCATCACG
ACTACAAAGACGATGACGACAAA (SEQ ID NO: 372);
```

Последовательность белка =

```
MFPFALLYVLSVSRKIFILQLVGLVLTVDFTNCDFEKIAAYLSTISKDLITYMSGTKSTEFNN
TVSCSNRPHCLTEIQLTFNPTAGCASLAKEMFAMKTKAALAIWCPGYSETQINATQAMKKR
TTNKCLEQVSQLQGLWRRFNRPLKQNNNNNNHNDYKDDDDK (SEQ ID NO: 373).
```

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

```
ATGTTCCCTTTTGCCTTACTATATGTTCTGTCTGTCAGTTTCTTTCAGGAAAATCTTCATCTTACA
ACTTGTAGGGCTGGTGTAACTTACGACTTCACTAACTGTGACTTTGAGAAGATTAAGC
AGCCTATCTCAGTACTATTTCTAAAGACCTGATTACATATATGAGTGGGACCAAAAGTAC
CGAGTTCAACAACACCGTCTCTTGTAGCAATCGGCCACATTGCCTTACTGAAATCCAGAG
CCTAACCTTCAATCCCACCGCGCTGCGCGTCGCTCGCCAAAGAAATGTTCCGATGAA
AACTAAGGCTGCCTTAGCTATCTGTTGCCAGGCTATTTCGAAACTCAGATAAATGCTAC
TCAGGCAATGAAGAAGAGGAGAAAAAGGAAAGTCACAACCAATAAATGTTCTGGAACAA
GTGTCAATTACAAGGATTGTGGCGTCGCTTCAATCGACCTTTACTGAAACAACAGCAT
CACCATCACCATCACGACTACAAAGACGATGACGACAAA (SEQ ID NO: 374);
```

Последовательность белка =

```
MFPFALLYVLSVSRKIFILQLVGLVLTVDFTNCDFEKIAAYLSTISKDLITYMSGTKSTEFNN
TVSCSNRPHCLTEIQLTFNPTAGCASLAKEMFAMKTKAALAIWCPGYSETQINATQAMKKR
RKRVTTNKCLEQVSQLQGLWRRFNRPLKQNNNNNNHNDYKDDDDK (SEQ ID NO: 375).
```

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

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

```
(RKRV, SEQ ID NO: 371)) (ДНК =
ATGGAGACAGACACTCCTGCTATGGGTACTGTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACCGG
TTACGACTTCACTAACTGTGACTTTCAGAAGATTGAAGCAGACTATCTCCGTAATTTCT
```

AAAGACCTGATTACATATATGAGTGGGACTAAAAGTACCGACTTCAACAACACCGTCTC  
CTGTAGCAATCGGCCACACTGCCTTACTGAAATCCAGAGCCTAACCTTCAATCCACCC  
CCGCTGCGCGTCGCTCGCCAAGGAAATGTTGCCAGGAAAAGCTACCCCTCGCTCT  
CTGGTGCCCGAGGCTATTTCGAAACTCAGATAAATGCTACTCAGGCAATGAAGAAGAGGA  
CAACCAATAAATGTCTGGAACAAGTGTCAAACTACTAGGATTGGCGTCGCTTCATT  
GAACTTTACTGAAACAACAGCACCACCACCACCACCATGACTATAAAGACGATGACGAC  
AAAT (SEQ ID NO: 377);

Белок =

METDTLLLVLLLWVPGSTGYDFTNCDFOKIEADYLRITISKDLITYMSGTKSTDFNNTVSCS  
NRPHCLTEIQSLTTOPTPRCASLAKEMFARKTKATLALWCPGYSETQINATQAMKKRTTNKC  
LEQVSQLLGLWRRFIRTLKQNNNNHHNDYKDDDDK (SEQ ID NO: 378), либо в виде  
полноразмерного/нативного продукта (нуклеотидная последовательность =  
ATGGAGACAGACACACTCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCAGGTTCACCGGT  
TACGACTTCACTAACTGTGACTTTCAGAAGATTGAAGCAGACTATCTCCGTAATTTCT  
AAAGACCTGATTACATATATGAGTGGGACTAAAAGTACCGACTTCAACAACACCGTCTC  
CTGTAGCAATCGGCCACACTGCCTTACTGAAATCCAGAGCCTAACCTTCAATCCACCC  
CCGCTGCGCGTCGCTCGCCAAGGAAATGTTGCCAGGAAAAGCTACCCCTCGCTCT  
CTGGTGCCCGAGGCTATTTCGAAACTCAGATAAATGCTACTCAGGCAATGAAGAAGAGGA  
GAAAAAGGAAAGTCAACAACCAATAAATGTCTGGAACAAGTGTCAAACTACTAGGATTG  
TGGCGTCGCTTCATTTCGAACTTTACTGAAACAACAGCACCACCACCACCACCATGACTAT  
AAAGACGATGACGACAAA (SEQ ID NO: 379);

Белок =

METDTLLLVLLLWVPGSTGYDFTNCDFOKIEADYLRITISKDLITYMSGTKSTDFNNTVSCS  
NRPHCLTEIQSLTFNPTPRCASLAKEMFARKTKATLALWCPGYSETQINATQAMKKRRKRKV  
TTNKCLEQVSQLLGLWRRFIRTLKQNNNNHHNDYKDDDDK (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 (METDTLLLVLLLWVPGSTG, SEQ ID NO:381) представляет собой сигнальный пептид, отщепляющийся от зрелого продукта обоих этих белков обезьяны цино-молгус.

#### Пример 2. Мышинные 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 мышиной миеломы, NS1 (ATCC) химическим методом с помощью 50% ПЭГ/ДМСО (PEG/DMSO) (Sigma). Слитые клетки засевают в 96-луночные планшеты при плотности  $2 \times 10^4$  клеток/луночка в 200 мкл DMEM HAT (0.1 мМ гипоксантина, 0.16 мМ тимидина, 4 мМ аминокперина, Sigma) среды, дополненной 10% FBS, 5% фактора клонирования Origen (Origen Cloning Factor) (BioVeris™), 1× пенициллина-стрептомицина-глутамин, пируватом натрия (Invitrogen). Среда заменяют через 7 дней после слияния средой DMEM HT (0.1 мМ гипоксантина, 0.16 мМ тимидина), дополненной 10% FBS, 5% фактора клонирования Origen (Origen Cloning Factor) (BioVeris™), 1× пенициллина-стрептомицина-глутамин, 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 анти-тел 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 циномогус). Результаты показаны ниже в примере 5. Перспективные гибридомные супернатанты отбирают с учётом их рабочих характеристик в описанном ниже анализе первичных DC (дендритных 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 шюттль-аппараты при 4-8°C. Пробирки центрифугируют при 1000 × g в течение 5 мин и несвязанную фракцию декантируют. Смолу отмывают в 5 мл PBS и центрифугируют и декантируют, 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, инкубируя 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

##### А. ELISA (твёрдофазный 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% азида 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 нижеприведённых методик функционального анализа

1. 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.

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

3. 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.

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

#### В. Клеточные анализы

1) Ингибирование 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.

1. 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.

2. HuTSLPwtPHF (+/-) или циномогуса TSLPwtPHF (+/-) инкубируют с гибридомными супернатантами/очищенным антителом/или мышиным антителом против человеческого TSLP (M385) в течение 30 мин в лунках при комнатной температуре.

3. Добавляют  $5 \times 10^4$  BAF клеток/лунка и инкубируют в течение 3 дней.

4. 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 тимидина (CPM) в клетки.

2) Анализ первичных клеток. Ингибирование индуцированного TSLP продуцирования остеопротегерина (OPG) (описан в патенте США 6284728) в первичных человеческих дендритных клетках (DC) гибридами или очищенными антителами определяют по следующему протоколу.

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

2. huTSLPwtpHF (+/-) или циномоглуса TSLPwtpHF инкубируют с супернатантами или очищенным антителом или мышинным антителом против человеческого TSLP в течение 30 мин при комнатной температуре.

3. Добавляют  $1 \times 10^5$  клеток/лунка и инкубируют в течение 48 ч. Супернатанты собирают и анализируют продуцирование OPG методом ELISA, определяя ингибирование продуцирования OPG гибридными 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 циномоглус. Ингибирование индуцированного СуноTSLP продуцирования CCL22/MDC гибридными супернатантами или очищенными антителами определяют в соответствии с нижеприведенным протоколом.

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

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

3. Добавляют  $4 \times 10^5$  клеток/лунка и инкубируют в течение 5 дней. Супернатанты собирают и анализируют продуцирование циномоглуса 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 проточные кюветы 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 М NHS и 0.4 М 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 мМ растворе ацетата натрия, pH 5.0, иммобилизуют с целевым уровнем 3000 RU (относительных единиц, единиц отклика) на двух проточных кюветах. Остальные реактивные поверхности деактивируют инъекцией 1 М 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 инъекции 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 проточные кюветы 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 мышинного 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 инъекции 10 мМ 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  $IC_{50}$  (пМ) 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	$7.36 \times 10^{-5}$	29.2	100- 220
	Cyno TSLP	$8.64 \times 10^{-5}$	51.2	680- 970
	Mu TSLP	$8.81 \times 10^{-4}$	377000	Не определено (Nd)
A2 IgG1	Hu TSLP	$3.49 \times 10^{-4}$	203	600- 1700
	Cyno TSLP	$1.04 \times 10^{-4}$	46.8	250- 860
	Mu TSLP	--	--	--
A2 IgG2	Hu TSLP	$2.85 \times 10^{-4}$	157	6- 24
	Cyno TSLP	$9.42 \times 10^{-5}$	37.6	Не определено (Nd)
	Mu TSLP	нет связывания	нет связывания	n/a
A3 IgG4	Hu TSLP	$2.7 \times 10^{-4}$	170	6- 24
	Cyno TSLP	Nd	nd	Nd
	Mu TSLP	Nd	nd	Nd
A4 IgG4	Hu TSLP	$3.30 \times 10^{-4}$	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 переменного 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 переменной области тяжёлой цепи и переменной области лёгкой цепи субклонируют в промежуточный вектор и секвенируют для идентификации не содержащих ошибки (правильных) продуктов. Фрагмент переменной области тяжёлой цепи клонируют в вектор транзитной экспрессии, содержащий сигнальный пептид и константную область человеческого IgG2. Фрагмент переменной области лёгкой цепи клонируют в вектор транзитной экспрессии, содержащий сигнальный пептид и константную область человеческой лёгкой цепи. Полный ген тяжёлой цепи переносят в вектор pDC324. Полный ген лёгкой цепи переносят в экспрессирующий вектор pDC323.

Клетки-хозяева CS-9, используемые для трансфекции плазмид для экспрессии антитела против TSLP, представляют собой клетки линии CHO, образованные из клеток DXB-11 адаптацией к бессывороточной среде (Rasmussen et al., Cytotechnology 28: 31-42, 1998). "Анти-TSLP" клеточные линии создают, трансфицируя CS-9 клетки-хозяева с помощью экспрессионных плазмид pDC323-анти-TSLP-лямбда и pDC324-анти-TSLP-IgG2 стандартными методами электропорации или липофекции. 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 воспроизводимо 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 эпитопов 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 А является эталонным антителом и блокирует связывание антитела В, обратное не всегда является верным: антитело В, используемое в качестве эталонного антитела, необязательно блокирует антитело А. Могут играть роль несколько факторов: связывание антитела может вызывать конформационные изменения в мишени, которые предупреждают связывание второго антитела, или эпитопы, 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 эпитопов.

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) покрытых стрептавидином гранул Luminex (Luminex, #L100-LIXX-01, XX определяет код гранул) инкубируют в 100 мкл 6 пг/гранула биотинилированного одновалентного иммобилизованного мышиного 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 PE-конъюгированного одно(моно)валентного мышиного антитела против человеческого IgG (BD Pharmingen, #555787) и инкубируют в течение 1 ч, затем отмывают. Гранулы ресуспендируют 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 (бины) 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.

Таблица 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				

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.

Таблица 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

### 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 (NFDМ) в PBS + 0.05% Tween (PBST) и инкубируют с TSLP антителами 1 ч при RT. Блоты отмывают 3× в PBST, затем инкубируют с козым 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 глутаминовая 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.

Десятью 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 ресуспендируют 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 глутаминовую кислоту нарушает связывание антитела. Это нарушение наблюдается как сдвиг  $EC_{50}$  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  $EC_{50}$ . При проведении анализа учитывают вариант анализа и вычерчивание кривой.

Сравнивают значения  $EC_{50}$  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  $EC_{50}$  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 различие между гранулами (bead-bead difference). Вариант построения кривой оценивают, принимая во внимание стандартную ошибку оценок  $log EC_{50}$ . 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  $EC_{50}$  на кривой связывания исходного белка используют для оценки варианта bead-bead.

Сравнение двух значений  $EC_{50}$  (в  $log$  шкале) проводят, используя t-критерий Стьюдента. Статистический t-критерий вычисляют как соотношение между дельта (абсолютной разницей между оценками  $EC_{50}$ ) и стандартным отклонением (девиацией) дельта. Дисперсию (разброс) дельта определяют по сумме трёх компонентов, оценке дисперсии  $EC_{50}$  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 p.

Корректировка многообразия важна для того, чтоб 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 Бенжамини-Хохберга (1995) для FDR анализа. Корректированные значения p рассчитывают либо для каждого антитела, или для всего анализа.

Мутации, у которых величина  $EC_{50}$  значительно отличается от значения для исходного белка, т.е. имеющие FEW-скорректированное значение p для каждого антитела менее 0.01 или максимальный сигнал ниже 50% от сигнала исходного белка, рассматривают как часть структурного эпитопа (табл. 6). Мутации со значительными величинами либо сдвига  $EC_{50}$ , 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	Линей- нос	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 эпитопа. 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 нейрореповеденческих 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 actccaactt aaggcaacag catgggtgaa 60  
taagggtctt ctgtggactg gcaatgagag gcaaaacctg gtgcttgagc actggccctt 120  
aaggcaggcc ttacagatct cttacactcg tgggtgggaag agtttagtgt gaaactgggg 180  
tggaattggg 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 Leu 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 ctg 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			616
Met Lys Lys Arg Arg Lys Arg Lys Val Thr Thr Lys Cys Leu Glu			
125	130	135	
caa gtg tca caa tta caa gga ttg tgg cgt cgc ttc aat cga cct tta			664
Gln Val Ser Gln Leu Gln Gly Leu Trp Arg Arg Phe Asn Arg Pro Leu			
140	145	150	155
ctg aaa caa cag taaaccatct ttattatggt catattttcac agcccaaaat			716
Leu Lys Gln Gln			
aaatcatcttt tattaagtaa aaaaaaa			743
<210> 2			
<211> 159			
<212> 6EJOK			
<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			48
Met Gly Arg Leu Val Leu Leu Trp Gly Ala Ala Val Phe Leu Leu Gly			
1	5	10	15
ggc tgg atg gct ttg ggg caa gga gga gca gca gaa gga gta cag att			96
Gly Trp Met Ala Leu Gly Gln Gly Gly Ala Ala Glu Gly Val Gln Ile			
20	25	30	
cag atc atc tac ttc aat tta gaa acc gtg cag gtg aca tgg aat gcc			144
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 ctg act ttc cac tac aga ttc aac ggt			192
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			240
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			288
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			336
Phe Ser Ile Arg Asn Gly Thr His Pro Val Phe Thr Ala Ser Arg Trp			
100	105	110	
atg gtt tat tac ctg aaa ccc agt tcc ccg aag cac gtg aga ttt tcg			384
Met Val Tyr Tyr Leu Lys Pro Ser Pro Lys His Val Arg Phe Ser			
115	120	125	
tgg cat cag gat gca gtg acg gtg acg tgt tct gac ctg tcc tac ggy			432
Trp His Gln Asp Ala Val Thr Val Thr 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			480
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			528
Gln Ser Lys Gln Glu Asn Thr Cys Asn Val Thr Ile Glu Gly Leu Asp			
165	170	175	
gcc gag aag tgt tac tct ttc tgg gtc agg gtg aag gct atg gag gat			576
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 gtg aca tgc			624
Val Tyr Gly Pro Asp Thr Tyr Pro Ser Asp Trp Ser Glu Val Thr Cys			
195	200	205	
tgg cag aga ggc gag att cgg gat gcc tgt gca gag aca cca acg cct			672
Trp Gln 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			720
Pro Lys Pro Lys Leu Ser Lys Phe Ile Leu Ile Ser Ser Leu Ala Ile			
225	230	235	240
ctt ctg atg gtg tct ctc ctc ctt ctg tct tta tgg aaa tta tgg aga			768
Leu Leu Met Val Ser Leu Leu Leu Leu Ser Leu Trp Lys Leu Trp Arg			
245	250	255	
gtg aag aag ttt ctc att ccc agc gtg cca gac ccg aaa tcc atc ttc			816
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			864
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 912  
 Asp Thr Gln Asn Val Ala His Leu His Lys Met Ala Gly Ala Glu Gln  
 290 295 300

gaa agt ggc ccc gag gag ccc ctg gta gtc cag ttg gcc aag act gaa 960  
 Glu Ser Gly Pro Glu Glu Pro Leu Val Val Gln Leu Ala Lys Thr Glu  
 305 310 315 320

gcc gag tct ccc agg atg ctg gac cca cag acc gag gag aaa gag gcc 1008  
 Ala Glu Ser Pro Arg Met Leu Asp Pro Gln Thr Glu Glu Lys Glu Ala  
 325 330 335

tct ggg gga tcc ctc cag ctt ccc cac cag ccc ctc caa ggc ggt gat 1056  
 Ser Gly Gly Ser Leu Gln Leu Pro His Gln Pro Leu Gln Gly Gly Asp  
 340 345 350

gtg gtc aca atc ggg ggc ttc acc ttt gtg atg aat gac cgc tcc tac 1104  
 Val Val Thr Ile Gly Gly Phe Thr Phe Val Met Asn Asp Arg Ser Tyr  
 355 360 365

gtg gcg ttg tga 1116  
 Val Ala Leu  
 370

<210> 4  
 <211> 371  
 <212> БЕЛОК  
 <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 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 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

<210> 5  
 <211> 33  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 5  
 caaggagaca gcctcagaag ctattatgca agc 33

<210> 6  
 <211> 11  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Homo sapiens

<400> 6  
 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			33
caaggagaca gcctcagaac ctattatgca agc			
<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			42
actgggagca gctccaacat cggggcaggt ttgatgtac ac			
<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			42
actgggagca gctccaacat cggggcaggt ttgatgtgc ac			
<210> 12			
<211> 33			
<212> ДНК			
<213> Homo sapiens			
<400> 12			33
gggggaaaca accttggaag taaaagtgtg cac			
<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			33
tctggagata aattggggga taaatatgct tgc			
<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			33
caaggagaca gcctcagaat cttttatgca aac			
<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			33
cgggcaaatc agtacattag cacctattta aat			
<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			51
aagtccagcc agagtgtttt aaacagctcc aacaataaga actacttagc t			
<210> 21			
<211> 17			
<212> БЕЛОК			
<213> Homo sapiens			
<400> 21			
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asn Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu			
1 5 10 15			

Ala

<210> 22  
 <211> 33  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 22  
 cgggcgagtc aggtattag 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  
 aggtctagtc aaagcctcgt ctacagtgtat 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  
 cgggcgagtc aggtcttag 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  
 aggtctagtc aaagcctcgt ctacagtgtat ggaacacct 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  
 aggtctagtc aaagcctcat atacagtgtat ggaacacct 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  
 aggtctagtc aaagcctcgt atacagtgtat ggaacacct 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  
 cgggcgagtc aggtcttag 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 tacttccca 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  
 aggtcttagtc aaagcctcgt ctacagtgat 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  
 actgggagca gctccaacat tggggcgggt tatgttgatc 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  
 tctggtgata aattggggga taaatttgct 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  
 tctggagata atttggggga 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 aattggggga 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> 7  
 <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 ggtaaaaca 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 gctgcatcca 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 actgcatcca 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 aagggtttcta 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 aagggtttctt actgggactc t	21
<210> 81 <211> 7 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens	
<400> 81 Lys Val Ser Tyr Trp Asp Ser	

```

1          5

<210> 82
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 82
aatgcatcca gttgcaaag t                21

<210> 83
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 83
Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1          5

<210> 84
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 84
agcacaaaca gtcgtcttc t                21

<210> 85
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 85
Ser Thr Asn Ser Pro Ser Ser
1          5

<210> 86
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 86
Asn Thr Ser Ser Lys Gln Ser
1          5

<210> 87
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 87
ggtaacagca atcggccctc a                21

<210> 88
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 88
Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1          5

<210> 89
<211> 21

<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 89
tgggcttcta cccgggaatc c                21

<210> 90
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 90
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1          5

<210> 91
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 91
caagatagca agcggccctc a                21

<210> 92
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 92
Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1          5

<210> 93
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 93
ggtgaaaaca accggccctc a                21

<210> 94
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 94
Gly Glu Asn Asn Arg Pro Ser
1          5

<210> 95
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 95
caagattaca agcggccctc a                21

<210> 96
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 96
Gln Asp Tyr Lys Arg Pro Ser
1          5

```

<210> 97  
 <211> 35  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 97  
 aactcccgga acagaagtgg taaccatctg gtgtt 35

<210> 98  
 <211> 11  
 <212> БЕЛОК  
 <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  
 aactcccgga acagcagtga taaccatcta gtggtat 37

<210> 100  
 <211> 12  
 <212> БЕЛОК  
 <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 gagtgggttcg attgtggttt 40

<210> 102  
 <211> 13  
 <212> БЕЛОК  
 <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 gagtgggttcg attgtggtat 40

<210> 104  
 <211> 34  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 104  
 cagggtgtggg atagtagtag tgatcatgtg gtat 34

<210> 105  
 <211> 11  
 <212> БЕЛОК  
 <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  
 caggcgtggg acagcagcac tgtggtat 28

<210> 107  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <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  
 caggcgtggg acagcaccac tgcgatat 28

<210> 109  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <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  
 aactcccgga acagcagtgg taaccatgtg gtat 34

<210> 111  
 <211> 11  
 <212> БЕЛОК  
 <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
1 5

<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
1 5

<210> 116
<211> 28
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 116
caacaggctg acagtttccc gctcactt
28

<210> 117
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 117
Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 118
<211> 28
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 118
atgcaaggta cacactggcc tccggcct
28

<210> 119
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 119
Met Gln Gly Thr His Trp Pro Pro Ala
1 5

<210> 120
<211> 28
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 120
caacaggcta acagtttccc tctcactt
28

<210> 121
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 121
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 122
<211> 27
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 122
atgcaaggta cacactggcc tccggcc
27

<210> 123
<211> 28
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 123
caacaggctg acagtttccc tctcactt
28

<210> 124
<211> 31
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 124
gtgctgtata tgggtagagg catttgggtg t
31

<210> 125
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 125
Val Leu Tyr Met Gly Arg Gly Ile Trp Val
1 5 10

<210> 126
<211> 37
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 126
aaagcatggg ataacagcct gaatgctcaa 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  
 cagcaatttt atggctctcc tctcactt 28  
  
 <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  
 caggcgtggg acagcagcgc cgggggggta 30  
  
 <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  
 aattatcggg acaacagtggt taaccatctg gtgt 34  
  
 <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  
 caggcgtggg acagaagtac tgtactat 28  
  
 <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  
 aactatggca tgcac 15  
  
 <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  
 gattttacca tgcac 15  
  
 <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  
 gactactata tgtac 15  
  
 <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> БЕЛОК <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 agtgggtggtt 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> 15 <212> ДНК <213> Homo sapiens <400> 153 agttatagca 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	



agctatgcc a 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  
gttatatggt atgatggaag taataaatac tatgcagact ccgtgaaggg 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  
cttattagtt gggatggtg tagcacatac tatgcagact ctgtgaaggg 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 tggcacaac tatgtacaga agtttcaggg 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 tggcacaac catgcacgga agtttcaggg c 51

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

<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  
 gttatatggt atgatggaag taataaacac tatgcagact ccgtgaaggg 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  
 gttatatcat atgatggaag ttataaacac tatgcagact ccgtgaaggg 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  
 ttcatccatt acagtgggac cacctactac aaccgtccc tcaagagt 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  
 gttatatcat atgatggaag taataaacac tatgcagact ccgtgaaggg 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  
 gttatatggt atgatggaag taataacac tatgcagact ccgtgaaggg 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  
 gttatatggt atgatggaag tagtaaacac tatgcagact ccgtgaaggg 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  
 tacattatgtg gtcgtactag tagcgatac tacgcagact ctgtgaaggg 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  
 gttatatggt ttgatggaag taataaatac tatgcgagact ccgtgaaggg 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 ccgtgaaggg 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  
 gcaattatgtg gtagtggtgg aagtacacac tacgcagact ccgtgaaggg 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  
 ggaattatgtg gtagtggtgg tagcacatac tacgcagact ccgtgaaggg 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 tggcacaac 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  
 gttatatggt atgatggaag taataaatac tatgtagact ccgtgaaggg 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  
 gctattagtc gtagtggttag 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  
 gttaaatggt atgaaggaag taataaatac tatggagact ccgtgaaggg c 51

<210> 201  
 <211> 51  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 201  
 gctattagtt atagtggcgg 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  
 ctagtgggag ctaccaacta ctacggtatg 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  
 Gly

<210> 205  
 <211> 30  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 205  
 ccttactact acttctacgg tatggacgtc 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  
 Gly

<210> 207  
 <211> 36  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 207  
 gatgggggta 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  
 Gly

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

<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
gcccttcagt gggagctagt tcataagct ttgatatc
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
ggggactcct 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
gaagttggca gctcgtcggg taactggttc 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
gaggtccggg cgtatagcag tggctggtac gccgcctttg 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
gtaagaagtg ggagctacta cgaacagtat tactacggtg tggacgtc
48

<210> 220
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 220
Val Arg Ser Gly Ser Tyr Tyr Glu Gln Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1             5             10             15

<210> 221
<211> 36
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 221
agtggtatct actacgacta ctacggtatg 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
ggggcagcca 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 Tyr Ser Tyr Gly Met Asp Val
1             5             10             15

<210> 225
<211> 48
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

<400> 225  
 ggggggggta taccagtagc 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 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 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 ctccggtatg 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  
 gggaactgga acgacgatgc 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  
 atgggggtta 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  
ccgagatatt ttgactgggt attaggcgac 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  
ggcgccacg actacgggtga cttctactac ggtatggacg tc 42

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

<400> 244  
gatcgggagg gagcgacttg gtactacggt atggacgtc 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> Asp 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> Trp или Asp

<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> 7  
<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> (3)..(3)  
 <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> Туг или Asp

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

<400> 257  
 Хаа Хаа Туг Met Хаа  
 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> Туг 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  
 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gactctagtg 300  
 ggagctacca actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccagggt caccgtctcc 360  
 tca 363

<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 tgactcagga cctgtctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60  
 acatgccaaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120  
 caggcccctg tacttgcac ctctgtaaa aactaccggc cctcagggat ccgagaccga 180  
 ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcgga 240  
 gatgaggctg actactactg taactcccg gacagaagt gtaaccatct ggtgttttcg 300  
 gcggagggac 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 Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105  
  
 <210> 264  
 <211> 360  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 264  
 gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagtc gtggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tctgtgcagc cctctggatt cactttgat gatattacca tgcactgggt ccgtcaagct 120  
 ccggggaagg gtctggagt ggtctctctt attagtggg atggtgtag cacatactat 180  
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acagcaaaaa ctccctgtat 240  
 atgcaaatga acagtctgag aactgaggac agcgcttgtt attactgtgc aagaggtcct 300  
 tactactact tctacggtat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctctcta 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 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 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 tgactcagga cctgtctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60  
 acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120  
 caggccccta tacttgcac ctctgataaa aacaaccggc cctcagggat ccgagaccga 180  
 ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcgga 240  
 gatgaggctg actattactg taactcccg gacagcagtg ataaccatct agtggtattt 300  
 cggcggaggg accaagctga ccgtccta 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 Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105  
 <210> 268  
 <211> 363  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 268  
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
 tcctgcaagg cttctggata cacccttcacc gactactata tgtactgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcctgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180  
 gtacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240  
 atggagctga gcaggatgag atccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300  
 ggtagcagtg gctggcccct ctttgcctac tggggcctgg gaaccctggt caccgtctcc 360  
 tca 363  
 <210> 269  
 <211> 121  
 <212> БЕЛОК  
 <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  
 cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60  
 tcctgcaactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttttg atgtacactg gtaccagcag 120  
 cttccaggaa cagcccccaa actcctcacc tatgataaca acaatcgccc ctcaggggtc 180  
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccttgccat cactgggctc 240  
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtccatg acagcaacct gagggttcg 300  
 attgtggttt ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 340  
 <210> 271  
 <211> 113  
 <212> БЕЛОК  
 <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 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 Gly Thr Lys Leu Thr Val  
 100 105 110  
 Leu  
 <210> 272  
 <211> 363  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 272  
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcttgaagg cttctggata catcttcacc ggcgactata tgcactgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcctggagt gatgggatg atcaacccta acagtgggtg cacaaccat 180  
 gcacggaaagt ttacgggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240  
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgt gagagatagg 300  
 ggtaccagtg gctggccact ctttgactat tggggccagg gaacactggt caccgtctcc 360  
 tca 363

<210> 273  
 <211> 121  
 <212> БЕЛОК  
 <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  
 115 120

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

<400> 274  
 cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60  
 tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttttg atgtgcactg gtaccagctg 120  
 ctccaggaag cagcccccac actcctcatc ttgataaca acaatcggcc ctcaggggtc 180  
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240  
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcaacct gactgggttcg 300  
 attgtggtat ttggcgaggag ggaccaagct gaccgtccta 340

<210> 275  
 <211> 113  
 <212> БЕЛОК  
 <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 Gly Thr Lys Leu Thr Val  
 100 105 110

Leu

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

<400> 276  
 cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt catcttcagt agctatggca ttcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggcctggagt ggtggcagtt atatcatatg atggaagtta taaatactac 180  
 gcagactccg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggggac 300  
 tcctggaacg acagagataa ctactacttc tacgatatgg acgtctgggg ccaagggacc 360  
 acggtcaccg tctcctca 378

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

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile 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 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 tgactcaggc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc accgtctctg gagataaatt gggggataaa tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc cagtccccctg tgctgggtcat ctatcaagat aagaagcggc cctcaggat ccctgagcga ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc attctgacca tcagcgggac ccaggctatg gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgtggtatt tcggcggagg gaccaagctg accgtccta		60 120 180 240 300 319
<210> 279 <211> 106 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens		
<400> 279 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Ala Pro 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 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> 280 <211> 366 <212> ДНК <213> Homo sapiens		
<400> 280 cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc accgtcactg tctctgggtg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc cagcaccag ggaaggcct ggagtggtt gggttcattc attacagtg gaccacctac tacaaccgt ccctcaagag tcgacttacc ctatcagtag acagcttaa gagccagttc tccctgaagc tgaactctgt gactgccg gacacggccg tgtattactg tgcgagagaa gttggcagct cgtcgggtaa ctggttcgac cctggggcc aggaaccct ggtcacgctc tcctca		60 120 180 240 300 360 366
<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 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 80 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 accgtctctg gagataaatt gggggataaa tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc		60 120

cagtcctcctg tgggtggtcat ctatcaagat aacaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180  
 ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actttgacca tcagcgggac ccaggctatg 240  
 gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcacca ctgcgatatt tcggcggagg 300  
 gaccaagctg accgtccta 319

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

<400> 283  
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro 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 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 Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105

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

<400> 284  
 cagggtgcagc tgggtgagtc tgggggaggg gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca ttcactgggt cgcgcaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180  
 gcagactccg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggggac 300  
 tcctggaacg acagattaaa ctactacttc tacgatatgg acgtctgggg ccaaggggac 360  
 acggtcaccg tctcctca 378

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

<400> 285  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15

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

Gly 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> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 286  
 tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60  
 acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120  
 cagtcctcctg tactgtgcat ctatcaagat aacaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180  
 ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actttgacca tcagcgggac ccaggctatg 240  
 gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgtggtatt tcggcggagg 300  
 gaccaagctg accgtccta 319

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

<400> 287  
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro 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 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 Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

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

<400> 288  
caggtgcagt tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cgtctggata taccttcaat agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa tacatactat 180  
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca ttccaagaa cactctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaggtc 300  
cgggcgatata gcagtggtctg gtacgccgcc ttgtactact ggggccaggg aaccctggtc 360  
accgtctcct ca 372

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

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly 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 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  
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60  
acatgccaaag gagacagcct cagaatcttt tatgcaaaact ggtaccagca gaagccagga 120  
caggccccctg tagttgtctt ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180  
ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcaactgcgc tcaggcggaa 240  
gatgaggctg actattattg taactccggg gacagcagtg gtaacctatgt ggtatttcgg 300  
cggagggacc acgctgaccg 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 Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 292  
<211> 375  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 292  
caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcaa cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtag taaatactat 180  
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcctgtg attactgtgc gagagtaaga 300  
agtgggagct actacgaaca gtattactac ggtatggagc tctggggcca agggaccacg 360  
gtcgccgtct 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 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 tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaaatca gtacattagc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
 gggaagccc ctaaggctct gatttatgct gcatccagtt tgcaaatggg ggtcccatca 180  
 aggttcagtg gcagtggatt tgagacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg caacttacta ctgtcagcag agctacacta 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 tgggtgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctgggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agttatagca tgaactgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatatc attagtggtc gtactagtag cgtatactac 180  
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctactgtat 240  
 ctgcacatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaagtggg 300  
 attactacg actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360  
 tca 363

<210> 297  
 <211> 121  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Homo sapiens

<400> 297  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly 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			
gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccccc	60		
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta aacagctcca acaataagaa ctacttagct	120		
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttactggac atccaccgg	180		
gaaggcgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc	240		
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gttttact gtcagcagta ttttactact	300		
cgtggacgt ttcggccaag ggaccaaggt ggagatcaaa	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 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 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			
cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60		
tcctgtgcagc cgctcggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120		
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat	180		
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat	240		
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggtctgtg attactgtgc gagaggggca	300		
gccactgcta tagattacta ctactcttac ggtatggacg tctggggcct agggaccacg	360		
gtcaccgtct cctca	375		
<210> 301			
<211> 125			
<212> БЕЛОК			
<213> Homo sapiens			
<400> 301			
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg			
1 5 10 15			
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
20 25 30			
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35 40 45			
Ala Val Ile 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 Tyr Ser Tyr Gly Met			
100 105 110			
Asp Val Trp Gly Leu Gly Thr Val Thr Val Ser Ser			
115 120 125			
<210> 302			
<211> 322			
<212> ДНК			
<213> Homo sapiens			
<400> 302			
gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc	60		
atcacttgtc gggcgagtcagg ggtattagt agctggtag cctggatatca gcgaaacca	120		
ggaaaagccc ctaagttcct gatctatact gcactcaggt tgcaaatggg ggtcccatca	180		
cggttcacg gcagtggatc tgggacagat ttcacttca ccatcagcag cctgcagcct	240		
gaagattctg caacttacta ttgtcaacag gctgacagtt tcccgtcac ttttcggcgg	300		
agggaccaag gtggagatca aa	322		
<210> 303			
<211> 107			

<212> БЕЛОК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 303  
 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 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 Gly Ile Lys  
 100 105  
 <210> 304  
 <211> 375  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 304  
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cgtctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg 300  
 ggtataccag tagctgacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360  
 gtcaccgtct cctca 375  
 <210> 305  
 <211> 125  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 305  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Val Ile 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 Gly Ile Pro Val Ala Asp Tyr 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  
 gatgttgga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60  
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgtc tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120  
 tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgccctaattt ataaggtttc taactgggac 180  
 tctgggggtcc catacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgcaaatc 240  
 agcaggggtgg aggctgagga tgttgggatt tactactgca tgcaaggtag acactggcct 300  
 ccggcctttc ggccaaggga cagactgga gattaaa 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 Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 308  
 <211> 322  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 308  
 gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtca gggctttagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ccaagctcct gatgtataac acatccagtt tgcaaatgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggtac tgggacagat ttcatgtctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caagttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac ttttcggcgg 300  
 agggaccaag gtggagatca aa 322

<210> 309  
 <211> 107  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 309  
 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 Leu Ser Ser Trp  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Met  
 35 40 45  
 Tyr Asn Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 310  
 <211> 337  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 310  
 gatgttgga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca ccctgggaca gccggcctcc 60  
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgtc tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120  
 ttccagcaga ggcagggcca atctccaagg cgctaattt ataaggtttc taactgggac 180  
 tctggggtcc cagacagatt cagcggcatt gggtcaggca ctgacttcac actgaaaatc 240  
 agcaggggtg aggctgagga tgttggggtt tactactgca tgcaaggtaac acactggcct 300  
 ccggccttcc ggccaaggga cagcactgga gattaaa 337

<210> 311  
 <211> 112  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 311  
 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 Asn Trp Asp Ser Gly Val Pro  
 50 55 60  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ile 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> 312  
 <211> 322  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 312  
 gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtca gggctttagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ccaagctcct gatgtataac acatccagtt tgcaaatgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggtac tgggacagat ttcatgtctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caagttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac ttttcggcgg 300  
 agggaccaag gtggagatca aa 322

<210> 313  
 <211> 375  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 313  
 cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaagtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cgtctggatt ccccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgcaggcct 120  
 ccaggcaagg gactggaatg ggtggcagtt atatggttg atggaagtaa taaatactat 180  
 gcggactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atcccaagaa cgcgtgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg 300  
 ggtatagcag tggctgacta ctactctcac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360  
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 314  
 <211> 125  
 <212> БЕЛОК  
 <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 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125  
 <210> 315  
 <211> 337  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 315  
 gatgttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccttgga gcccgcctcc 60  
 atctctgtca ggtctagta aagcctcata tacagtgatg gaaacactta cttgaattgg 120  
 tttaacaga ggccaggcca atctccaagg cgctaattt ataaggttc taactgggac 180  
 tctgggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240  
 agcagggtgg aggcctgagga tggtgggatt tattactgca tgcaaggatc acactggcct 300  
 ccggcctttc ggccaaggga cagactgga gattaaa 337  
 <210> 316  
 <211> 112  
 <212> БЕЛОК  
 <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 tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 attacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaaggctct gacctatac acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccatacagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg ctacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctctcac ttttcggcgg 300  
 ggggaccaag gtggagatca aa 322  
 <210> 318  
 <211> 107  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 318  
 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 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  
 caggtgcaac tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggtctgtg attactgtgc gagagggggg 300  
 ggtatagcag tggctgacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360  
 gtcaccgtct 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 15  
 1 5 10 15  
  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr 30  
 20 25 30  
  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 45  
 35 40 45  
  
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val 60  
 50 55 60  
  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr 80  
 65 70 75 80  
  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 95  
 85 90 95  
  
 Ala Arg Gly Gly Ile Ala Val Ala Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met 110  
 100 105 110  
  
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 125  
 115 120 125  
  
 <210> 321  
 <211> 337  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 321  
 gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccttggaca gccggcctcc 60  
 atctcctgca ggtctagtc aagcctcgta tacagtgatg gaaacacctt cttgaattgg 120  
 ttccagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcttaattt ataaggtttc ttactgggac 180  
 tctgggtgcc cagacagatt cagcggcagt ggtcaagca ctgatttcac actgaaaatc 240  
 agtagggtag aggcctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggcct 300  
 ccggcctttc ggccaaggga cagactgga 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 15  
 1 5 10 15  
  
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser 30  
 20 25 30  
  
 Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser 45  
 35 40 45  
  
 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Tyr Trp Asp Ser Gly Val Pro 60  
 50 55 60  
  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Ser Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile 80  
 65 70 75 80  
  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly 95  
 85 90 95  
  
 Thr His Trp Pro Pro Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys 110  
 100 105 110  
  
 <210> 323  
 <211> 322  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 323  
 gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagaatcacc 60  
 atcacttgct gggcagatca gagtcttagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaagccc ctaactcct gctccataat gcatccagtt tgcaaagtggt ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg taaattacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac ttttcggcgg 300  
 agggaccagg gtggagatca 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 15  
 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  
 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 Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys  
 100 105  
  
 <210> 325  
 <211> 357  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 325  
 cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctaagactc 60  
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttaagt agttatggca tgctctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggtctggagt ggtggcagtt ttatggttg atggaagtta taaaaactat 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcacatc tccagagaca attcaagaa cgcgtgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagt 300  
 acaactatgg ccactttga ctactggggc cagggaacc tggtcaccgt ctctcta 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 tgaccaggga gccatcgctc tcagtgtccc ctggaggagc agtcacactc 60  
 acttgtagct tgaactctgg ctgactctct actagtact tccccagctg gtaccagcag 120  
 accccaggcc aggtccacg cagctcatc tacagacaa acagtcgctc ttctggggtc 180  
 cctgatcgct tctctggctc catcttggg aacaaagctg ccctcacat caggggggcc 240  
 caggcagatg atgaactcga ttattactgt gtgctgtata tgggtagagg catttgggtg 300  
 ttctggcgga gggaccaagc tgaccgtcct 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 Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105 110  
  
 <210> 329  
 <211> 337  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 329  
 gatgttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccttggaca gccggcctcc 60  
 atctctgca ggtctagtca aagctcgtg tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120  
 ttccagcaga ggccaggcca atctccaagg cgctaattt ataaggtttc ttactgggac 180

tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240  
 agtaggggtgg aggctgagga tgttgggtt tattactgca tgcaaggta acactggcct 300  
 ccggcctttc ggccaaggga cagcactgga gatcaaa 337

<210> 330  
 <211> 112  
 <212> БЕЛОК  
 <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  
 gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgct gggcgagtca gactcttagc agctggttag cctggatatc gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaaactcct gctctataat gcatccagtt tgcaaaagtg gggcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcacttca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac ttttcggcgg 300  
 agggaccagg gtggagatca aa 322

<210> 332  
 <211> 107  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Homo sapiens

<400> 332  
 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 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  
 gacatccaga tgaccagtc cccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgct gggcgagtca ggtcttagc agctggttag cctggatatc gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ccaagctcct gatgtataac acatccagtt tgcaaaagtg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcagtctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caagttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac ttttcggcgg 300  
 agggaccaag gtggagatca aa 322

<210> 334  
 <211> 354  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 334  
 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaag ggtgtagtg ggtctcagca attagtggta gtggtggaag tacacactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatctc 300  
 aactggggag cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ttca 354

<210> 335  
 <211> 118  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Homo sapiens

<400> 335  
 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 Gly Ser Gly 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  
cagtcctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60  
tcctgcactg ggagcagctc caacattggg gcgggttatg ttgtacattg gtaccagcag 120  
cttccaggaa cagccccc aa actcctcatc tatggttaaca gcaatcgggc ctcagggggtc 180  
cctgaccaat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccttgccat cactggactc 240  
cagtcctgagg atgaggctga ttattactgc aaagcatggg ataacagcct gaatgctcaa 300  
ggggattttc 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 Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 338  
<211> 363  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 338  
gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggcacagc cgggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag gctctggatt ctcctttaga ggctatgtca tgacttgggt ccgccaggct 120  
ccagggaagg ggtctggagt ggtctcagga attagtggta gtgtggtag cacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtgt 240  
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggagac 300  
agctcgaact actactccgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt catcgtctcc 360  
tca 363

<210> 339  
<211> 121  
<212> БЕЛОК  
<213> Homo sapiens

<400> 339  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly 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 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  
gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60  
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaactcca acaataagaa ctacttagct 120  
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgtca ttactgggc ttctaccgg 180  
gaatccgggg tccttgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240  
atcagcagcc tgcaggctga ggaatgtgca atttattact gtcagcaatt ttatggctct 300  
ctcttcactt ttcggcggag ggaccaaggt ggaaatcaaa 340

<210> 341  
<211> 113  
<212> БЕЛОК  
<213> Homo sapiens

<400> 341  
Asp 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 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  
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
tcctgcgaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120  
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acaatgggtg cacaactat 180  
ggacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240  
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggcctgtg attactgtgc gagagggaac 300  
tggaacgacg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 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 Gly 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  
tcctatgagc tgactcagtc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60  
acctgttctg gtgataaatt gggggataaa ttgtctttct ggtatcagca gaagccaggc 120  
cagtcctcctg tgctggtcat ctatcaagat agcaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180  
ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240  
gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagcg ccgggggggt atttcggcgg 300  
agggaaccaag ttgaccgtcc ta 322

<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  
35 40 45

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 Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 346  
<211> 375  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 346  
cagggtgcaac tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgactgggt ccgccaggct 120  
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180  
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaatgggg 300  
tttactatgg ttcggggagc cctctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360  
gtcaccgtct 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 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  
ttctctgagc tgactcagga cctgtctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60  
acatgccaaag gagacagcct cagaagctat catgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120  
caggccccctg tacttgtcat ctatggtgaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180  
ttctctgact ccagttcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240  
gatgaggctg actattattg taattatcgg gacaacagtg gtaaccatct ggtgtttcgg 300  
cggagggacc 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 Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 350  
<211> 357  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 350  
gaggtgcagc tgttgaatc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtcgta gtgtagtac cacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgt ggaaccgaga 300  
tattttgact ggttattagg cgactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctcctca 357

<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 tgggtggagtc ggggggaaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cgtctggatt cacccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgcaggct 120  
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt aatggtatg aaggaagtaa taaatactat 180  
ggagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240  
ttgcaaatga acagtctgag aggcgaggat acggtctgtg attactgtgc gagaggcgcc 300  
cacgactacg gtgacttcta ctacggtatg gacgtctggg gccaaggagc cacggtcacc 360  
gtctcctca 369

<210> 353  
<211> 123  
<212> БЕЛОК  
<213> Homo sapiens

<400> 353  
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15

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

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

Ala Val 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 agcctcagtg tccgtgtccc caggacagat agccagcatc 60  
acctgtctcg gagataattt gggggataaa tatatttgct ggtatcagca gaagccaggc 120  
cagtcctcctg tgcgggtcat ctatcaagat aacaagcggc cctcagggat ccctgagcgt 180  
ttctctggct ccaattctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240  
gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgtggtatt tcggcggagg 300  
gaccaagctg accgtccta 319

<210> 355  
<211> 106  
<212> БЕЛОК  
<213> Homo sapiens

<400> 355  
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln 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

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 Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	100	105	
<210> 356 <211> 366 <212> ДНК <213> Homo sapiens			
<400> 356			
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc	60		
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt cgcaggct	120		
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagttata gtggcggtag cacatactac	180		
gcaggctccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat	240		
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcgg	300		
gaggagcga cttgttacta cggtatggac gtctggggcc aagggaaccac ggtcaccgtc	360		
tcctca	366		
<210> 357 <211> 122 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens			
<400> 357			
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	1	5	10
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
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 agccagcatc	60		
acctgtctcg gagataaatt gggggaaagc tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc	120		
cagtccccctg tactgtgcat ctatcaagat tacaagcggc cctcagggat ccttgagcgc	180		
ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg	240		
gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagaagta ctgtactatt tcggcggagg	300		
gaccaagctg accgtccta	319		
<210> 359 <211> 106 <212> БЕЛОК <213> Homo sapiens			
<400> 359			
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln	1	5	10
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
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Arg Ser Thr Val Leu	85	90	95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	100	105	
<210> 360 <211> 366 <212> ДНК <213> Homo sapiens			
<400> 360			
cagatgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60		
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcaga acctatggca tgcaactgggt cgcaggct	120		
ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaacactat	180		
gcagactccg tgaaggccg attcaccatc accagagaca attccaagaa cacttgaat	240		
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagccct	300		
cagtgaggagc tagttcatga agcttttgat atctggggcc aagggaacaat ggtcaccgtc	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 Gly Arg Phe Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn  
 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 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 tgactcagcc accctcggtg tcagtggtccc caggacagac ggccaggatt 60  
 acctgtgggg gaaacaacct tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120  
 caggccctcg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcatggat ccctgagcga 180  
 ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggg cgaagccggg 240  
 gatgagggcg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgt ggtatttcgg 300  
 cggagggacc aagctgaccg tccta 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 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 Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105  
 <210> 364  
 <211> 981  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 364  
 gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60  
 agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120  
 tggaactcag gcgctctgac cagcggcggt cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 180  
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 240  
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgaagcg 300  
 aaatgttgtg tcgaagtccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360  
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccttga ggtcacgtgc 420  
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480  
 gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttcgt 540  
 gtggtcagcg tcctcacgtg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600  
 aagggtctcca acaaaggcct ccagccccc atcgagaaaa catctccaa aaccaagggg 660  
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720  
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaagg ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780  
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctccatgct ggactcggac 840  
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 960  
 tccctgtctc cgggtaaatg a 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  
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser 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 tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60  
 ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120  
 tggaagggtg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180  
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaaag agactacgag 240  
 aaacacaaag tctacgcctg cgaagtacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300  
 agcttcaaca ggggagagtg ttag 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 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 50 55 60  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 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  
 ggccaaccga aagcggcgcc ctcggtcact ctgttccgc cctcctctga ggagcttcaa 60  
 gccaaagaag ccacactggt gtgtctcata agtgacttct accgggagc cgtgacagtg 120  
 gcttgaaggc cagatagcag ccccgtaag gcgggagtgg agaccaccac accctcaaaa 180  
 caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tatctgagcc tgacgcctga gcagtgaag 240

tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300  
 gccctacag aatgttcata g 321  
  
 <210> 369  
 <211> 106  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 369  
 Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser  
 1 5 10 15  
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp  
 20 25 30  
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro  
 35 40 45  
 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn  
 50 55 60  
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys  
 65 70 75 80  
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val  
 85 90 95  
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 100 105  
  
 <210> 370  
 <211> 15  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 370  
 agaaaaagga aagtc 15  
  
 <210> 371  
 <211> 5  
 <212> БЕЛОК  
 <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 tcaggaaaaa cttcatctta 60  
 caactttagg ggctgggtgtt aacttacgac ttcactaact gtgactttga gaagattaaa 120  
 gcagcctatc tcagtactat ttctaaagac ctgattacat atatgagtgga gaccaaaagt 180  
 accgagtcca acaacaccgt ctctgttagc aatcgccac attgccttac tgaatccag 240  
  
 agcctaacct tcaatccac gccggctgc gcgtcgtcg ccaaagaaat gttcgccatg 300  
 aaaaactaagg ctgccttagc tatctggtag ccaggctatt cggaactca gataaatgct 360  
 actcaggcaa tgaagaagag gacaaccaat aaatgtctgg aacaagtgtc acaattacaa 420  
 ggattgtggc gtcgcttcaa tcgaccttta ctgaacaac agcatcacca tcaccatcac 480  
 gactacaaag acgatgacga caaa 504  
  
 <210> 373  
 <211> 168  
 <212> БЕЛОК  
 <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 tcaggaaaaa cttcatctta 60  
 caactttagg ggctgggtgtt aacttacgac ttcactaact gtgactttga gaagattaaa 120

gcagcctatc tcagtactat ttctaagac ctgattacat atatgagtgg gaccaaagt 180  
 accgagttca acaacaccgt ctctttagc aatcggtcac attgccttac tgaaatccag 240  
 agcctaacct tcaatcccac cgccggctgc gcgtcgctcg ccaagaaat gttcgccatg 300  
 aaaactaagg ctgcccctagc tatctggtgc ccaggctatt cggaactca gataaatgct 360  
 actcaggcaa tgaagaagag gagaaaaagg aaagtcacaa ccaataaatg tctggaacaa 420  
 gtgtcacaa tacaaggatt gtggcgctgc ttcaatcgac cttactgaa acaacagrat 480  
 caccatcacc atcacgacta caaagacgat gacgacaaa 519

<210> 375  
 <211> 173  
 <212> БЕЛОК  
 <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 His Asp Tyr Lys 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  
 atggagacag acacactcct gctatgggta ctgctgctct gggttccagg ttccaccggt 60  
 tacgacttca ctaactgtga ctttcagaag attgaagcag actatctccg tactatttct 120  
 aaagacctga ttacatatat gagtgggact aaaagtaccg acttcaacaa caccgtctcc 180  
 tgtagcaatc ggccacactg ctttactgaa atccagagcc taaccttcaa tcccaccccc 240  
 cgctgcgct cgctcgccaa ggaaatgttc gccaggaaaa ctaaggctac cctcgtctc 300  
 tggcgccag gctattcgga aactcagata aatgctactc aggcattgaa gaagaggaca 360  
 accaataaat gtctggaaca agtgtcacaa ttactaggat tgtggcgctg cttcattcga 420  
 actttactga aacaacagca ccaccaccac caccatgact ataaagacga tgacgacaaa 480  
 t 681

<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 His Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys  
145 150 155 160

<210> 379  
<211> 495  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 379  
atggagacag acacactcct gctatgggta ctgctgctct ggggtccagg ttccaccggt 60  
tacgacttca ctaactgtga ctttcagaag attgaagcag actatctccg tactatttct 120  
aaagacctga ttacatatat gagtgggact aaaagtaccg acttcaacaa caccgtctcc 180  
tgtagcaatc ggccacactg ccttactgaa atccagagcc taacctcaa tcccaccccc 240  
cgctgcgct cgctcgccaa ggaatgttc gccaggaaaa ctaaggctac cctcgctctc 300  
tggtgcccag gctattcgga aactcagata aatgctactc aggcaatgaa gaagaggaga 360  
aaaaggaaag tcacaaccaa taaatgtctg gaacaagtgt cacaattact aggattgtgg 420  
cgctgcttca ttcgaacttt 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

(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

B

(a) варибельный 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

(b) варибельный 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

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

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

2. Антитело по п.1, включающее:

a) варибельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363;

b) варибельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361; или

c) варибельный домен легкой цепи согласно a) и варибельный домен тяжелой цепи согласно b).

3. Антитело по п.2, содержащее варибельный домен легкой цепи согласно a) и варибельный домен тяжелой цепи согласно b).

4. Антитело по п.3, содержащее легкую цепь, содержащую варибельный 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 варибельный 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 варибельный 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 варибельный 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, тетраатела, 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 вариabельный домен лёгкой цепи, вариabельный 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 вариabельный домен лёгкой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363, вариabельный 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 тяжёлую цепь антитела по п.4, или лёгкую цепь и тяжёлую цепь антитела по п.4.

14. Рекомбинантный экспрессирующий вектор, содержащий нуклеиновую 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	CAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATTA TGCAAGC (SEQ ID NO: 5)	GGTAAAACTACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 52)	AACTCCCGGGACAGAGTGGTAACCATCTGGTGT TT (SEQ ID NO: 97)
AA	QGDSLRSYYAS (SEQ ID NO: 6)	GKNYRPS (SEQ ID NO: 53)	NSRDRSGNHLV (SEQ ID NO: 98)
A2 NA	CAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATTA TGCAAGC (SEQ ID NO: 7)	GATAAAAAACACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 54)	AACTCCCGGGACAGCAGTGATAACCATCTAGTG GTAT (SEQ ID NO: 99)
AA	QGDSLRTYYAS (SEQ ID NO: 8)	DKNRPS (SEQ ID NO: 55)	NSRDSSDNHLVV (SEQ ID NO: 100)
A3 NA	ACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGC AGGTTTGTATGACAC (SEQ ID NO: 9)	GATAACAACAATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 56)	CAGTCCTATGACAGCAACCTGAGTGGTTCGATT GTGGTTT (SEQ ID NO: 101)
AA	TGSSSNIGAGFDVH (SEQ ID NO: 10)	DNNRPS (SEQ ID NO: 57)	QSYDNLGSGIVV (SEQ ID NO: 102)
A4 NA	ACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGC AGGTTTGTATGACAC (SEQ ID NO: 119)	GATAACAACAATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 58)	CAGTCCTATGACAGCAACCTGAGTGGTTCGATT GTGGTAT (SEQ ID NO: 103)
AA	TGSSSNIGAGFDVH (SEQ ID NO: 10)	DNNRPS (SEQ ID NO: 57)	QSYDNLGSGIVV (SEQ ID NO: 102)
A5 NA	GGGGGAAACACCTTGAAGTAAAA GTGTGCAC (SEQ ID NO: 412)	GATGATAGCGACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 59)	CAGGTGTGGGATAGTAGTAGTATGATCATGTGTTA T (SEQ ID NO: 104)
AA	GGNNLGSKSVH (SEQ ID NO: 4213)	DDSDRPS (SEQ ID NO: 60)	QVWDSDDHVV (SEQ ID NO: 105)

Фиг. 1А

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A6 NA	TCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATA TGCTTGC (SEQ ID NO: 4314)	CAAGATAAAGCGGCCCTC A (SEQ ID NO: 61)	CAGGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTAT (SEQ ID NO: 106)
AA	SGDKLGDKYAC (SEQ ID NO: 4415)	QDKRPS (SEQ ID NO: 62)	QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 107)
A7 NA	TCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATA TGCTTGC (SEQ ID NO: 4314)	CAAGATAAAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 63)	CAGGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTAT (SEQ ID NO: 108)
AA	SGDKLGDKYAC (SEQ ID NO: 4415)	QDKRPS (SEQ ID NO: 64)	QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 107)
A8 NA	TCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATA TGCTTGC (SEQ ID NO: 4314)	CAAGATAAAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 63)	CAGGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTAT (SEQ ID NO: 106)
AA	SGDKLGDKYAC (SEQ ID NO: 4415)	QDKRPS (SEQ ID NO: 65)	QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 107)
A9 NA	CAAGGAGACAGCCTCAGAATCTTTTA TGCAAAAC (SEQ ID NO: 4516)	GGTAAAAACACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 66)	AACTCCCGGGACAGCAGTGGTAACCATGTGGTA T (SEQ ID NO: 110)
AA	QGDSLRIYAN (SEQ ID NO: 4617)	GKNRPS (SEQ ID NO: 67)	NSRDSSGNHVV (SEQ ID NO: 111)
A10 NA	CGGGCAATCAGTACATTAGCACCTA TTTAAAT (SEQ ID NO: 4718)	CCTGCATCCAGTTTGCAAGT (SEQ ID NO: 68)	CAGCAGAGCTACTACCCCGATCACCT (SEQ ID NO: 112)
AA	RANQYISTYLN (SEQ ID NO: 4819)	AASSLQS (SEQ ID NO: 69)	QSYTTPIT (SEQ ID NO: 113)
A11 NA	AAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAG CTCCAAACAATAAGAACTACTTAGCT (SEQ ID NO: 4920)	TGGACATCCACCGGGAAGGC (SEQ ID NO: 70)	CAGCAGTATTTTACTACTCCGTGGACGT (SEQ ID NO: 114)
AA	KSSQSVLNSNNKNLYA (SEQ ID NO: 2021)	WTSTREG (SEQ ID NO: 71)	QOYFTTPWT (SEQ ID NO: 115)

Фиг. 1В

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A12 NA	CGGGCGAGTCAGGGTATTAGTAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 2422)	ACTGCATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 72)	CAACAGGCTGACAGTTTCCCGTCACTT (SEQ ID NO: 116)
AA	RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 2423)	TASSLQ (SEQ ID NO: 73)	QQAQSFPLT (SEQ ID NO: 117)
A13.1 NA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAG TGATGGAGACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 2424)	AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74)	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCT (SEQ ID NO: 118)
AA	RSSQSLVYSDGDTYLN (SEQ ID NO: 2425)	KVSNWDS (SEQ ID NO: 75)	MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)
A13.2 NA	CGGGCGAGTCAGGGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 2526)	AACACATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 76)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120)
AA	RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 2427)	NTSSLQ (SEQ ID NO: 77)	QQAQSFPLT (SEQ ID NO: 121)
A14.1 NA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAG TGATGGAAACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 2728)	AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74)	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCC (SEQ ID NO: 122)
AA	RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 2829)	KVSNWDS (SEQ ID NO: 75)	MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)
A14.2 NA	CGGGCGAGTCAGGGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 2526)	AACACATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 76)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120)
AA	RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 2427)	NTSSLQ (SEQ ID NO: 77)	QQAQSFPLT (SEQ ID NO: 121)
A15.1 NA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCATATACAG TGATGGAAACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 2930)	AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74)	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCC (SEQ ID NO: 122)
AA	RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 3031)	KVSNWDS (SEQ ID NO: 75)	MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)

Фиг. 1С

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A15.2 NA	CGGGCGAGTCAGGGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 2526)	ACTACATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 78)	CAACAGGCTGACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 123)
AA	RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 2427)	TTSSLQ (SEQ ID NO: 79)	QQAQSFPLT (SEQ ID NO: 117)
A16.1 NA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAG TGATGGAAACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 3132)	AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 80)	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCT (SEQ ID NO: 118)
AA	RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 3233)	KVSYWDS (SEQ ID NO: 81)	MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)
A16.2 NA	CGGGCGAGTCAGAGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 3334)	AATGCATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 82)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120)
AA	RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 3435)	NASSLQ (SEQ ID NO: 83)	QQAQSFPLT (SEQ ID NO: 121)
A-17 NA	GGCTTGAACCTCTGGCTCAGTCTCTACT AGTTACTTCCCGAGC (SEQ ID NO: 3536)	AGCACAAACAGTCGCTCTTCT (SEQ ID NO: 84)	GTGCTGTATATGGGTAGAGGCAATTTGGGTGT (SEQ ID NO: 124)
AA	GLNSGSVSTSYFPS (SEQ ID NO: 3637)	STNSPSS (SEQ ID NO: 85)	VLYMGRGIWV (SEQ ID NO: 125)
A18.1 NA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAG TGATGGAAACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 3132)	AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 80)	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCT (SEQ ID NO: 118)
AA	RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 3233)	KVSYWDS (SEQ ID NO: 81)	MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)
A18.2 NA	CGGGCGAGTCAGAGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 3334)	AATGCATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 82)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120)
AA	RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 3435)	NASSLQ (SEQ ID NO: 83)	QQAQSFPLT (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)	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCT (SEQ ID NO: 118)
AA	RSSQSLVYSDGDTYLN (SEQ ID NO: 3839)	KVSNWDS (SEQ ID NO: 75)	MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)
A19.2 NA	CGGGCGAGTCAGGGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 2526)	AACACATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 76)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120)
AA	RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 2427)	NTSSLQ (SEQ ID NO: 77)	QQAQSFPLT (SEQ ID NO: 121)
A20.1 NA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAG TGATGGAGACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 3738)	AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74)	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCT (SEQ ID NO: 118)
AA	RSSQSLVYSDGDTYLN (SEQ ID NO: 3839)	KVSNWDS (SEQ ID NO: 75)	MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)
A20.2 NA	CGGGCGAGTCAGGGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 2526)	AACACATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 76)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120)
AA	RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 2427)	NTSSKQ (SEQ ID NO: 86)	QQAQSFPLT (SEQ ID NO: 121)
A21 NA	ACTGGGAGCAGCTCCAACATTGGGGC GGTTATGTTGTACAT (SEQ ID NO: 40)	GGTAACAGCAATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 87)	AAAGCATGGGATAACAGCCTGAATGCTCAAGG GGTAT (SEQ ID NO: 126)
AA	TGSSSNIGAGYVVH (SEQ ID NO: 41)	GNSNRPS (SEQ ID NO: 88)	KAWDNSLNAQGV (SEQ ID NO: 127)
A22 NA	AAGTCCAGCAGAGTGTTTATACAA CTCCAACAATAAGAACTACTTAGCT (SEQ ID NO: 42)	TGGGCTTCTACCCGGGAATCC (SEQ ID NO: 89)	CAGCAATTTTATGGTCTCTCTCACTT (SEQ ID NO: 128)
AA	KSSQSVLYNSNNKNYLA (SEQ ID NO: 43)	WASTRES (SEQ ID NO: 90)	QQFYGPPLT (SEQ ID NO: 129)

Фиг. 1Е

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A23 NA	TCTGGTGATAAATTGGGGGATAAATT (SEQ ID NO: 44)	CAAGATAGCAAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 91)	CAGGCGTGGGACAGCAGCGCCGGGGGGTA (SEQ ID NO: 130)
AA	SGDKLGDKFAF (SEQ ID NO: 45)	QDSKRPS (SEQ ID NO: 92)	QAWDSSAGGV (SEQ ID NO: 131)
A24 NA	CAAGGAGACAGCTCAGAAGCTATCA (SEQ ID NO: 46)	GGTGAAAACAACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 93)	AATTATCGGGACAACAGTGGTAACCATCTGGTG (SEQ ID NO: 132)
AA	QGDLSRSHAS (SEQ ID NO: 47)	GENNRPS (SEQ ID NO: 94)	NYRDNNGNHLV (SEQ ID NO: 133)
A25 NA	AAGTCCAGCCAGAGTGTATTATACAA (SEQ ID NO: 42)	TGGGCTTCTACCCGGGAATCC (SEQ ID NO: 89)	CAGCAATTTTATGGTCTCTCTCACTT (SEQ ID NO: 128)
AA	KSSQSVLYNSNNKNLYA (SEQ ID NO: 43)	WASTRES (SEQ ID NO: 90)	QOFYGPPLT (SEQ ID NO: 129)
A26 NA	TCTGGAGATAATTGGGGGATAAATA (SEQ ID NO: 48)	CAAGATAACAAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 63)	CAGGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTAT (SEQ ID NO: 106)
AA	SGDNLGDKYIC (SEQ ID NO: 49)	QDNKRPS (SEQ ID NO: 65)	QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 107)
A27 NA	TCTGGAGATAAATTGGGGGAAAGCTA (SEQ ID NO: 50)	CAAGATTACAAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 95)	CAGGCGTGGGACAGAAGTACTGTACTAT (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 (SEQ ID NO: 164)	CTAGTGGGAGCTACCAACTACTACGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 203)
AA	NYGMH (SEQ ID NO: 137)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	LVGATNYYGMDV (SEQ ID NO: 204)
A2 NA	GATTTTACCATGCAC (SEQ ID NO: 138)	CTTATTAGTTGGAGTGTGTAG (SEQ ID NO: 166)	CCTTACTACTACTTCTACGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 205)
AA	DFTMH (SEQ ID NO: 139)	LISWDGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 167)	PYYYFYGMDV (SEQ ID NO: 206)
A3 NA	GACTACTATATGTAC (SEQ ID NO: 140)	TGGATCAACCCCTAACAGTGGTGG (SEQ ID NO: 168)	GATGGGGTAGCAGTGGCTGGCCCTCTTTGCCTAC (SEQ ID NO: 207)
AA	DYYMY (SEQ ID NO: 141)	WINPNSGGTNYVQKFQ (SEQ ID NO: 169)	DGGSSGWPLFAY (SEQ ID NO: 208)
A4 NA	GGGACTATATGCAC (SEQ ID NO: 142)	TGGATCAACCCCTAACAGTGGTGG (SEQ ID NO: 170)	GATAGGGGTACCAAGTGGCTGGCCACTCTTTGACTAT (SEQ ID NO: 209)
AA	GDYMH (SEQ ID NO: 143)	WINPNSGGTINHARKFQ (SEQ ID NO: 171)	DRGTSGWPLFDY (SEQ ID NO: 210)

Фиг. 2A

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A5 NA	ACCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 144)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA (SEQ ID NO: 172)	GCCCTCAGTGGGAGCTAGTTCATGAAGCTTTTGATATC (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 (SEQ ID NO: 174)	GGGGACTCCTGGAACGACAGATTAACTACTACTTCTACG (SEQ ID NO: 213)
AA	SYGIH (SEQ ID NO: 147)	VISYDGSYKYYADSVKG (SEQ ID NO: 175)	GDSWNDRLNYYFYDMDV (SEQ ID NO: 214)
A7 NA	AGTGGTGGTTACTACTG (SEQ ID NO: 148)	TTCATCCATTACAGTGGGACCAC (SEQ ID NO: 176)	GAAGTTGGCAGCTCGTGGGTAAGTGGTTCGACCCC (SEQ ID NO: 215)
AA	SGGYWS (SEQ ID NO: 149)	FIHYSGTYYNPISLKS (SEQ ID NO: 177)	EVGSSGNWFD (SEQ ID NO: 216)
A8 NA	AGCTATGGCATTAC (SEQ ID NO: 146)	GTTATATCATATGATGGAAGTAA (SEQ ID NO: 178)	GGGGACTCCTGGAACGACAGATTAACTACTACTTCTACG (SEQ ID NO: 213)
AA	SYGIH (SEQ ID NO: 147)	VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 179)	GDSWNDRLNYYFYDMDV (SEQ ID NO: 214)
A9 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA (SEQ ID NO: 180)	GAGGTCCGGGCGTATAGCAGTGGTACGCCGCCCTTG (SEQ ID NO: 217)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 181)	EVRAYSSGWYAFDY (SEQ ID NO: 218)

Фиг. 2B

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A10 NA	AGTTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 152)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAG TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 182)	GTAAGAAGTGGGAGCTACTACGAACAGTATTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 219)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 183)	VRSGSYEQYYYGMDV (SEQ ID NO: 220)
A11 NA	AGTTATAGCATGAAC (SEQ ID NO: 153)	TACATTAGTGGTCTACTAGTAG CGTATACTACGCAGACTCTGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 184)	AGTGGGATCTACTACGACTACTACGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 221)
AA	SYSMN (SEQ ID NO: 154)	YISGRITSSVYYADSVKG (SEQ ID NO: 185)	SGIYYDYGYMDV (SEQ ID NO: 222)
A12 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGCAGCCACTGCTATAGATTACTACTACTCTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 223)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GAATAIDYYYGYMDV (SEQ ID NO: 224)
A13 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGGGGTATACCAGTAGCTGACTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 225)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGGIPVADYYYGYMDV (SEQ ID NO: 226)
A14 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGGGGTATACCAGTAGCTGACTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 225)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGGIPVADYYYGYMDV (SEQ ID NO: 226)

Фиг. 2С

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A15 NA	AACTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 136)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 186)	GGGGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTCTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 227)
AA	NYGMH (SEQ ID NO: 137)	VIWFDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)	GGGIAVADYFFYGYMDV (SEQ ID NO: 228)
A16 NA	AACTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 136)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 229)
AA	NYGMH (SEQ ID NO: 137)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGGIAVADYYYGYMDV (SEQ ID NO: 230)
A17 NA	AGTTATGGCATGCTC (SEQ ID NO: 155)	GTTTATGGTTTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 188)	GATAGTACAACATGGCCACTTTGACTAC (SEQ ID NO: 231)
AA	SYGML (SEQ ID NO: 156)	VLWFDGSYKNYADSVKG (SEQ ID NO: 189)	DSTTMAHFDY (SEQ ID NO: 232)
A18 NA	AACTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 136)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 229)
AA	NYGMH (SEQ ID NO: 137)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGGIAVADYYYGYMDV (SEQ ID NO: 230)
A19 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGGGGTATACCAGTAGCTGACTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 225)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGGIPVADYYYGYMDV (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)	GGGGGGGTATACCAGTAGCTGACTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 225)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGGIPVADYYYGYMDV (SEQ ID NO: 226)
A21 NA	AGCTATGCCATGAGC (SEQ ID NO: 157)	GCAATTAGTGGTAGTGGTGGA GTACACACTACGCAGACTCCGTG AAGGGC (SEQ ID NO: 190)	GATCTCACTGGGGAGCTTTTGATATC (SEQ ID NO: 233)
AA	SYAMS (SEQ ID NO: 158)	AISGSGGSTHYADSVKG (SEQ ID NO: 191)	DLNWGAFDI (SEQ ID NO: 234)
A22 NA	GGCTATGTCATGACT (SEQ ID NO: 159)	GGAATTAGTGGTAGTGGTGGA GCACATACTACGCAGACTCCGTG AAGGGC (SEQ ID NO: 192)	GGAGACAGCTCGAACTACTACTCCGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 235)
AA	GYVMT (SEQ ID NO: 160)	GISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 193)	GDSSNYSGMDV (SEQ ID NO: 236)
A23 NA	GGCTACTATATGCAC (SEQ ID NO: 161)	TGGATCAACCTAACAATGGTGG CACAACTATGGACAGAAGTTTC AGGGC (SEQ ID NO: 194)	GGGAACTGGAACGACGATGCTTTTGATATC (SEQ ID NO: 237)
AA	GYVMH (SEQ ID NO: 162)	WINPNNGGTNYGQKFQ (SEQ ID NO: 195)	GNWNDAFDI (SEQ ID NO: 238)
A24 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 196)	ATGGGGTTTACTATGGTTCGGGGAGCCCTCTACTACGGTA 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)	CCGAGATATTTGACTGGTTATTAGGCGAC (SEQ ID NO: 241)
AA	SYAMS (SEQ ID NO: 158)	AISRSGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 199)	RPYFDWLLGD (SEQ ID NO: 242)
A26 NA	AGCTATGCCATGAC (SEQ ID NO: 150)	GTAAATGGTATGAAGGAAGTA ATAAATACTATGGAGACTCCGTG AAGGGC (SEQ ID NO: 200)	GGCGCCACGACTACGGTGACTTCTACTACGGTATGGACG TC (SEQ ID NO: 243)
AA	DFTMH (SEQ ID NO: 163)	LISWDGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 167)	PYYFYGMDV (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, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2