



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2008128134/13**, 14.12.2006(30) Конвенционный приоритет:  
**15.12.2005 US 60/751,081**  
**21.04.2006 US 60/793,980**(43) Дата публикации заявки: **20.01.2010** Бюл. № 2(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: **15.07.2008**(86) Заявка РСТ:  
**US 2006/062115 (14.12.2006)**(87) Публикация РСТ:  
**WO 2007/120334 (25.10.2007)**Адрес для переписки:  
**101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,  
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ"**(71) Заявитель(и):  
**ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)**(72) Автор(ы):  
**ГОРДОН Натаньел С. (US),  
КЕЛЛИ Роберт Ф. (US),  
ПАМ Ан (US),  
ХАЙМОВИТЦ Сара (US)****(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ НАПРАВЛЕННОСТИ НА  
ПОЛИУБИКВИТИН****(57) Формула изобретения**

1. Выделенное антитело, которое специфически связывает первый полиубиквитин, включающий первую лизиновую связь, причем антитело не связывает специфически второй полиубиквитин, включающий вторую лизиновую связь, и, причем первая лизиновая связь отличается от второй лизиновой связи.

2. Антитело по п.1, причем антитело специфически связывает лизин 6-связанный полиубиквитин, лизин 11-связанный полиубиквитин, лизин 27-связанный полиубиквитин, лизин 29-связанный полиубиквитин, лизин 33-связанный полиубиквитин, лизин 48-связанный полиубиквитин или лизин 63-связанный полиубиквитин.

3. Антитело по п.1, причем первый полиубиквитин является лизин-48-связанным.

4. Антитело по п.3, причем второй полиубиквитин является лизин-63-связанным.

5. Антитело по п.1, причем первый полиубиквитин является лизин-63-связанным.

6. Антитело по п.5, причем второй полиубиквитин является лизин-48-связанным.

7. Выделенное антитело, которое специфически связывает оба, первый полиубиквитин, включающий первую лизиновую связь, и второй полиубиквитин, включающий вторую лизиновую связь, причем первая лизиновая связь отличается от второй лизиновой связи, при этом антитело не связывает специфически

моноубиквитин и при этом антитело связывает второй полиубиквитин с существенно пониженной аффинностью связывания по сравнению с аффинностью связывания антитела в отношении первого полиубиквитина.

8. Выделенное антитело, которое специфически связывает лизин-48-связанный полиубиквитин, причем антитело не связывает специфически моноубиквитин.

9. Антитело по п.8, включающее по меньшей мере одну гипервариабельную (HVR) последовательность, выбранную из HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3 и HVR-L3 любой из SEQ ID NO: 1-25, 151-175, 265-279, 392-459 и 695-704; SEQ ID NO: 27-51, 177-201, 281-295, 461-528 и 706-715; SEQ ID NO: 53-77, 203-227, 297-311, 530-597 и 717-726; и SEQ ID NO: 313-327 и 728-737, соответственно.

10. Антитело по п.8, включающее по меньшей мере одну последовательность, выбранную из HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, где HVR-H1 включает последовательность аминокислот abcdefghij (SEQ ID NO: 825), где аминокислота а представляет собой глицин; аминокислота b представляет собой фенилаланин; аминокислота с представляет собой аспарагин; аминокислота d выбрана из валина, фенилаланина, лейцина и изолейцина; аминокислота e выбрана из серина и тирозина; аминокислота f представляет собой тирозин; аминокислота g выбрана из серина и тирозина; аминокислота h выбрана из серина и тирозина; аминокислота i выбрана из изолейцина и метионина и аминокислота j представляет собой гистидин; где HVR-H2 включает последовательность аминокислот klmnopqrstuvwxyz (SEQ ID NO: 826), где аминокислота k представляет собой серин; аминокислота l представляет собой изолейцин; аминокислота m выбрана из серина и тирозина; аминокислота n выбрана из пролина и серина; аминокислота o представляет собой тирозин; аминокислота p представляет собой тирозин; аминокислота q выбрана из серина и глицина; аминокислота r выбрана из серина и тирозина; аминокислота s представляет собой треонин, аминокислота t выбрана из серина и тирозина; аминокислота u представляет собой тирозин; аминокислота v представляет собой аланин; аминокислота w представляет собой аспарагиновую кислоту; аминокислота x представляет собой серин; аминокислота y представляет собой валин; аминокислота z представляет собой лизин и аминокислота a' представляет собой глицин, и где HVR-H3 включает последовательность аминокислот b'c'd'e'f'g'h'i'j'k'l', где аминокислота b' выбрана из глутаминовой кислоты, серина, глицина и тирозина; аминокислота c' выбрана из глицина, тирозина, серина и аспарагина; аминокислота d' выбрана из тирозина, серина, лизина, фенилаланина и глутаминовой кислоты; аминокислота e' выбрана из серина, тирозина, глицина и триптофана; аминокислота f' выбрана из глутамина, тирозина, серина и глицина; аминокислота g' выбрана из глицина, серина, тирозина, метионина и аланина; аминокислота h' выбрана из глицина, аланина, пролина и изолейцина; аминокислота i' выбрана из фенилаланина, изолейцина, метионина, аланина и лейцина или отсутствует; аминокислота j' представляет собой фенилаланин или отсутствует; аминокислота k' представляет собой аспарагиновую кислоту и аминокислота l' представляет собой тирозин.

11. Антитело по п.8, включающее по меньшей мере одну последовательность, выбранную из HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, причем HVR-H1 включает последовательность аминокислот abcdefghij (SEQ ID NO: 827), где аминокислота а представляет собой глицин; аминокислота b представляет собой фенилаланин; аминокислота с представляет собой аспарагин; аминокислота d представляет собой изолейцин; аминокислота e выбрана из серина и фенилаланина; аминокислота f представляет собой тирозин; аминокислота g выбрана из серина и глицина; аминокислота h выбрана из серина и глицина; аминокислота i выбрана из изолейцина и метионина и аминокислота j представляет собой гистидин; где HVR-H2 включает

последовательность аминокислот klmnopqrstuvwxyz' (SEQ ID NO: 828), где аминокислота k представляет собой серин; аминокислота l представляет собой изолейцин; аминокислота m представляет собой тирозин; аминокислота n представляет собой серин; аминокислота o представляет собой тирозин; аминокислота p представляет собой тирозин; аминокислота q представляет собой серин; аминокислота r представляет собой тирозин; аминокислота s представляет собой треонин, аминокислота t представляет собой серин; аминокислота u представляет собой тирозин; аминокислота v представляет собой аланин; аминокислота w представляет собой аспарагиновую кислоту; аминокислота x представляет собой серин; аминокислота y представляет собой валин; аминокислота z представляет собой лизин и аминокислота a' представляет собой глицин; и причем HVR-H3 включает последовательность аминокислот b'c'd'e'f'g'h'i'j'k' (SEQ ID NO: 829), где аминокислота b' выбрана из серина и глицина; аминокислота c' представляет собой тирозин; аминокислота d' представляет собой серин; аминокислота e' выбрана из тирозина и триптофана; аминокислота f' выбрана из серина, тирозина, аргинина, фенилаланина и гистидина; аминокислота g' выбрана из глутаминовой кислоты, серина, лейцина, фенилаланина, метионина, аспарагина и валина; аминокислота h' выбрана из аланина и глицина; аминокислота i' выбрана из лейцина, метионина, фенилаланина и изолейцина; аминокислота j' представляет собой аспарагиновую кислоту и аминокислота k' представляет собой тирозин.

12. Антитело по п.8, включающее последовательность HVR-L3, включающую последовательность аминокислот m'n'o'p'q'r's't'u'v'w' (SEQ ID NO: 830), где аминокислота m' представляет собой глутамин; аминокислота n' представляет собой глутамин; аминокислота o' выбрана из серина и тирозина; аминокислота p' выбрана из серина и тирозина; аминокислота q' выбрана из серина и тирозина; аминокислота r' выбрана из серина и тирозина; аминокислота s' выбрана из серина и тирозина; аминокислота t' выбрана из лейцина, серина, пролина и тирозина; аминокислота u' представляет собой пролин или отсутствует; аминокислота v' выбрана из фенилаланина, изолейцина, валина и лейцина и аминокислота w' представляет собой треонин.

13. Антитело по п.8, включающее последовательность HVR-L3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 728.

14. Антитело по п.10, включающее последовательности HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, соответствующие представленным для клонов ару01, ару02, ару03, ару04, ару05, ару06, ару07, ару08, ару09, ару10, ару11, ару12, ару13, ару14 или ару15 на фиг.10А и 10Б.

15. Антитело по п.11, включающее последовательности HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, соответствующие представленным для клонов ару2.01, ару2.02, ару2.03, ару2.04, ару2.05, ару2.06, ару2.07, ару2.08, ару2.09 или ару2.10 на фиг.16А.

16. Антитело по п.12, включающее последовательность HVR-L1 SEQ ID NO: 79, последовательность HVR-L2 SEQ ID NO: 80 и последовательность HVR-L3, соответствующую последовательности HVR-L3, приведенной для клонов ару01, ару02, ару03, ару04, ару05, ару06, ару07, ару08, ару09, ару10, ару11, ару12, ару13, ару14 или ару15 на фиг.10В.

17. Антитело по п.13, включающее последовательность HVR-L1 SEQ ID NO: 79, последовательность HVR-L2 SEQ ID NO: 80 и последовательность HVR-L3, соответствующую последовательности HVR-L3, приведенной для клонов ару2.01, ару2.02, ару2.03, ару2.04, ару2.05, ару2.06, ару2.07, ару2.08, ару2.09 или ару2.10 на фиг.16Б.

18. Антитело по п.8, включающее последовательность HVR-H1 SEQ ID NO: 269,

последовательность HVR-H2 SEQ ID NO: 285, последовательность HVR-H3 SEQ ID NO: 301, последовательность HVR-L1 SEQ ID NO: 79, последовательность HVR-L2 SEQ ID NO: 80 и последовательность HVR-L3 SEQ ID NO: 317.

19. Антитело по п.8, включающее последовательность HVR-H1 SEQ ID NO: 701, последовательность HVR-H2 SEQ ID NO: 712, последовательность HVR-H3 SEQ ID NO: 723, последовательность HVR-L1 SEQ ID NO: 79, последовательность HVR-L2 SEQ ID NO: 80 и последовательность HVR-L3 SEQ ID NO: 734.

20. Выделенное антитело, которое специфически связывается с лизин-63-связанным полиубиквитином, причем антитело не связывается специфически с моноубиквитином.

21. Антитело по п.20, включающее по меньшей мере одну гипервариабельную (HVR) последовательность, выбранную из HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3 и HVR-L3 любой из SEQ ID NO: 81-89, 229-239, 329-336, 599-629, 739-748 и 789-799; SEQ ID NO: 91-99, 241-251; 338-345, 631-661, 750-759 и 801-811; SEQ ID NO: 101-109, 253-263, 347-354, 663-693, 761-770 и 813-823; и SEQ ID NO: 356-363 и 772-781, соответственно.

22. Антитело по п.20, включающее по меньшей мере одну последовательность, выбранную из HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, причем HVR-H1 включает последовательность аминокислот abcdefghij (SEQ ID NO: 831), где аминокислота a представляет собой глицин; аминокислота b представляет собой фенилаланин; аминокислота c представляет собой аспарагин; аминокислота d выбрана из валина, изолейцина и фенилаланина; аминокислота e выбрана из серина и тирозина; аминокислота f выбрана из серина и тирозина; аминокислота g выбрана из серина и тирозина; аминокислота h выбрана из серина и тирозина; аминокислота i выбрана из изолейцина и метионина и аминокислота j представляет собой гистидин; причем HVR-H2 включает последовательность аминокислот klmnopqrstuvwxyz (SEQ ID NO: 832), где аминокислота k выбрана из серина и тирозина; аминокислота l представляет собой изолейцин; аминокислота m выбрана из серина и тирозина; аминокислота n выбрана из пролина и серина; аминокислота o выбрана из серина и тирозина; аминокислота p выбрана из серина и тирозина; аминокислота q выбрана из серина и глицина; аминокислота r выбрана из серина и тирозина; аминокислота s представляет собой треонин, аминокислота t выбрана из серина и тирозина; аминокислота u представляет собой тирозин; аминокислота v представляет собой аланин; аминокислота w представляет собой аспарагиновую кислоту; аминокислота x представляет собой серин; аминокислота y представляет собой валин; аминокислота z представляет собой лизин и аминокислота a' представляет собой глицин и, причем HVR-H3 включает последовательность аминокислот b'c'd'e'f'g'h'i'j'k'l'm'n'o'p'q'r's't'u'v', где аминокислота b' выбрана из серина, глутаминовой кислоты, глицина и триптофана, аминокислота c' выбрана из глицина, тирозина, изолейцина, глутамин и серина; аминокислота d' выбрана из тирозина, метионина, глицина и изолейцина; аминокислота e' выбрана из тирозина, аргинина, фенилаланина, триптофана, аланина и пролина; аминокислота f' выбрана из тирозина, триптофана, серина и глицина; аминокислота g' выбрана из глутамин, тирозина, серина, фенилаланина и валина; аминокислота h' выбрана из глицина, треонина, триптофана, лизина и пролина; аминокислота i' выбрана из тирозина, аланина, триптофана, глутаминовой кислоты, пролина и серина; аминокислота j' выбрана из триптофана, изолейцина, тирозина и аланина; аминокислота k' выбрана из триптофана, тирозина, глицина и аспарагиновой кислоты или отсутствует; аминокислота l' выбрана из тирозина, серина, фенилаланина и триптофана или отсутствует; аминокислота m' выбрана из тирозина, аспарагиновой кислоты и серина или отсутствует; аминокислота n' выбрана из тирозина и аланина или отсутствует; аминокислота o' выбрана из треонина, серина, валина, глицина и тирозина или отсутствует; аминокислота p' выбрана из глицина, аспарагиновой

кислоты, серина, метионина и тирозина или отсутствует; аминокислота q' выбрана из тирозина, аланина и глицина или отсутствует; аминокислота r' выбрана из тирозина, лейцина и глицина или отсутствует; аминокислота s' представляет собой глицин или отсутствует; аминокислота t' выбрана из метионина и лейцина или отсутствует; аминокислота u' представляет собой аспарагиновую кислоту и аминокислота v' представляет собой тирозин.

23. Антитело по п.20, включающее по меньшей мере одну последовательность, выбранную из HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, причем HVR-H1 включает последовательность аминокислот abcdefghij (SEQ ID NO: 833), где аминокислота a представляет собой глицин; аминокислота b представляет собой фенилаланин; аминокислота c представляет собой аспарагин; аминокислота d выбрана из изолейцина, валина и лейцина; аминокислота e выбрана из серина, лизина и валина; аминокислота f выбрана из серина, триптофана, глицина и треонина; аминокислота g выбрана из серина, аспарагина и глицина; аминокислота h выбрана из тирозина, изолейцина, лейцина и фенилаланина; аминокислота i выбрана из изолейцина и метионина и аминокислота j представляет собой гистидин; причем HVR-H2 включает последовательность аминокислот klmnopqrstuvwxyzab' (SEQ ID NO: 834), где аминокислота k представляет собой аланин; аминокислота l выбрана из тирозина, фенилаланина, аспарагиновой кислоты, гистидина и аланина; аминокислота m представляет собой изолейцин; аминокислота n выбрана из серина, аланина и глутамина; аминокислота o представляет собой пролин; аминокислота p представляет собой тирозин; аминокислота q выбрана из лейцина, тирозина и фенилаланина; аминокислота r выбрана из серина и глицина; аминокислота s выбрана из серина, треонина и триптофана; аминокислота t представляет собой треонин, аминокислота u выбрана из серина, аспарагина, лизина и изолейцина; аминокислота v представляет собой тирозин; аминокислота w представляет собой аланин; аминокислота x представляет собой аспарагиновую кислоту; аминокислота y представляет собой серин; аминокислота z представляет собой валин; аминокислота a' представляет собой лизин; и аминокислота b' представляет собой глицин; и, причем HVR-H3 включает последовательность аминокислот c'd'e'f'g'h'i'j'k'l'm'n'o' (SEQ ID NO: 837), где аминокислота c' представляет собой серин; аминокислота d' представляет собой аргинин; аминокислота e' представляет собой глутаминовую кислоту; аминокислота f' представляет собой тирозин; аминокислота g' представляет собой тирозин; аминокислота h' представляет собой аргинин; аминокислота i' представляет собой триптофан; аминокислота j' представляет собой тирозин; аминокислота k' представляет собой треонин; аминокислота l' представляет собой аланин; аминокислота m' представляет собой изолейцин; аминокислота n' представляет собой аспарагиновую кислоту; и аминокислота o' представляет собой тирозин.

24. Антитело по п.20, включающее последовательность HVR-L3, включающую последовательность аминокислот w'x'y'z' ABCDEFG, где аминокислота w' представляет собой глутамин; аминокислота x' представляет собой глутамин; аминокислота y' выбрана из серина и тирозина; аминокислота z' выбрана из серина и тирозина; аминокислота A выбрана из серина и тирозина; аминокислота B выбрана из серина и тирозина; аминокислота C выбрана из пролина, серина и лейцина; аминокислота D выбрана из серина, пролина и тирозина или отсутствует; аминокислота E выбрана из лейцина и фенилаланина или отсутствует; аминокислота F выбрана из фенилаланина, валина, треонина и изолейцина и аминокислота G выбрана из аргинина, треонина и фенилаланина.

25. Антитело по п.20, включающее последовательность HVR-L3, включающую последовательность аминокислот Q-Q-Y-S-S-Y-S-S-L-F-T (SEQ ID NO: 772).

26. Антитело по п.22, включающее последовательности HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, соответствующие представленным для клонов ару17, ару18, ару19, ару20, ару21, ару22, ару23 и ару24 на фиг.11А и 11В.

27. Антитело по п.23, включающее последовательности HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, соответствующие представленным для клонов ару2.11, ару2.12, ару2.13, ару2.14, ару2.15, ару2.16, ару2.17, ару2.18, ару2.19 и ару2.20 на фиг.17А.

28. Антитело по п.24, включающее последовательность HVR-L1 SEQ ID NO: 79, последовательность HVR-L2 SEQ ID NO: 80 и последовательность HVR-L3, соответствующую последовательности HVR-L3, приведенной для клонов ару17, ару18, ару19, ару20, ару21, ару22, ару23 и ару24 на фиг.11С.

29. Антитело по п.25, включающее последовательность HVR-L1 SEQ ID NO: 79, последовательность HVR-L2 SEQ ID NO: 80 и последовательность HVR-L3, соответствующую последовательности HVR-L3, приведенной для клонов ару2.11, ару2.12, ару2.13, ару2.14, ару2.15, ару2.16, ару2.17, ару2.18, ару2.19 и ару2.20 на фиг.17В.

30. Антитело по п.20, включающее последовательность HVR-H1 SEQ ID NO: 330, последовательность HVR-H2 SEQ ID NO: 339, последовательность HVR-H3 SEQ ID NO: 348, последовательность HVR-L1 SEQ ID NO: 79, последовательность HVR-L2 SEQ ID NO: 80 и последовательность HVR-L3 SEQ ID NO: 357.

31. Антитело по п.20, включающее последовательность HVR-H1 SEQ ID NO: 739, последовательность HVR-H2 SEQ ID NO: 750, последовательность HVR-H3 SEQ ID NO: 761, последовательность HVR-L1 SEQ ID NO: 79, последовательность HVR-L2 SEQ ID NO: 80 и последовательность HVR-L3 SEQ ID NO: 772.

32. Антитело по п.20, включающее последовательность HVR-H1 SEQ ID NO: 740, последовательность HVR-H2 SEQ ID NO: 751, последовательность HVR-H3 SEQ ID NO: 762, последовательность HVR-L1 SEQ ID NO: 79, последовательность HVR-L2 SEQ ID NO: 80 и последовательность HVR-L3 SEQ ID NO: 773.

33. Антитело по п.20, включающее по меньшей мере одну последовательность, выбранную из HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, причем HVR-H1 включает последовательность аминокислот a b c d e f g h i j (SEQ ID NO: 835), где аминокислота a представляет собой глицин; аминокислота b представляет собой фенилаланин; аминокислота c представляет собой аспарагин; аминокислота d выбрана из изолейцина, валина и лейцина; аминокислота e выбрана из лизина и метионина; аминокислота f выбрана из треонина, метионина, аспарагина, аргинина и изолейцина; аминокислота g выбрана из глицина, валина и фенилаланина; аминокислота h выбрана из тирозина, изолейцина, лейцина и фенилаланина; аминокислота l выбрана из изолейцина и метионина и аминокислота j представляет собой гистидин; причем HVR-H2 включает последовательность аминокислот klmnopqrstuvwxyza'b' (SEQ ID NO: 836), где аминокислота k представляет собой аланин; аминокислота l представляет собой тирозин; аминокислота m представляет собой изолейцин; аминокислота n выбрана из серина, изолейцина и треонина; аминокислота o представляет собой пролин; аминокислота p представляет собой тирозин; аминокислота q выбрана из лейцина, тирозина, аспарагиновой кислоты, серина и триптофана; аминокислота r представляет собой глицин; аминокислота s выбрана из триптофана, валина, серина, аспарагина, аргинина и тирозина; аминокислота t представляет собой треонин, аминокислота u выбрана из аргинина, аспарагина, валина, треонина, серина и лизина; аминокислота v представляет собой тирозин; аминокислота w представляет собой аланин; аминокислота x представляет собой аспарагиновую кислоту; аминокислота y представляет собой серин; аминокислота z представляет собой валин; аминокислота a' представляет собой лизин; и

аминокислота b' представляет собой глицин, и, причем HVR-H3 включает последовательность аминокислот c'd'e'f'g'h'i'j'k'l'm'n'o' (SEQ ID NO: 837), где аминокислота c' представляет собой серин; аминокислота d' представляет собой аргинин; аминокислота e' представляет собой глутаминовую кислоту; аминокислота f' представляет собой тирозин; аминокислота g' представляет собой тирозин; аминокислота h' представляет собой аргинин; аминокислота i' представляет собой триптофан; аминокислота j' представляет собой тирозин; аминокислота k' представляет собой треонин; аминокислота l' представляет собой аланин; аминокислота m' представляет собой изолейцин; аминокислота n' представляет собой аспарагиновую кислоту и аминокислота o' представляет собой тирозин.

34. Антитело по п.33, включающее последовательности HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, соответствующие представленным для клонов ару3.01, ару3.02, ару3.03, ару3.04, ару3.05, ару3.06, ару3.07, ару3.08, ару3.09, ару3.10 и 3.11 на фиг.23А и 23Б.

35. Антитело по п.33 или 34, включающее последовательность HVR-L1 SEQ ID NO: 79, последовательность HVR-L2 SEQ ID NO: 80 и последовательность HVR-L3, соответствующую последовательности HVR-L3 SEQ ID NO: 777.

36. Антитело по п.20, включающее последовательность HVR-H1 SEQ ID NO: 744, последовательность HVR-H2 SEQ ID NO: 755, последовательность HVR-H3 SEQ ID NO: 766, последовательность HVR-L1 SEQ ID NO: 79, последовательность HVR-L2 SEQ ID NO: 80 и последовательность HVR-L3 SEQ ID NO: 777.

37. Антитело по п.20, включающее последовательность HVR-H1 SEQ ID NO: 795, последовательность HVR-H2 SEQ ID NO: 807, последовательность HVR-H3 SEQ ID NO: 819, последовательность HVR-L1 SEQ ID NO: 79, последовательность HVR-L2 SEQ ID NO: 80 и последовательность HVR-L3 SEQ ID NO: 777.

38. Антитело по п.8, включающее последовательность HVR-H1 SEQ ID NO: 701, последовательность HVR-H2 SEQ ID NO: 712, последовательность HVR-H3 SEQ ID NO: 723 и последовательность HVR-L1 из SEQ ID NO: 79 и последовательность HVR-L2 из SEQ ID NO: 80 и последовательность HVR-L3 SEQ ID NO: 734.

39. Выделенное антитело, которое связывается с той же антигенной детерминантой на полиубиквитине, что антитело по любому из пп.1-38, причем антитело не связывается специфически с моноубиквитином.

40. Выделенное антитело, которое конкурирует с антителом по любому из пп.1-38 за связывание с полиубиквитином, причем антитело не связывается специфически с моноубиквитином.

41. Антитело по любому из пп.1-38, причем антитело специфически связывается с полиубиквитинированным белком.

42. Антитело по п.41, причем антитело ингибирует разложение полиубиквитинированного белка.

43. Антитело по п.41, причем антитело модулирует по меньшей мере один опосредованный полиубиквитином путь передачи сигнала.

44. Антитело по п.41, причем антитело ингибирует по меньшей мере один опосредованный полиубиквитином путь передачи сигнала.

45. Антитело по п.41, причем антитело стимулирует по меньшей мере один опосредованный полиубиквитином путь передачи сигнала.

46. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело по любому из пп.1-38.

47. Вектор, который включает нуклеиновую кислоту по п.46.

48. Клетка-хозяин, включающая вектор по п.47.

49. Клеточная линия, способная продуцировать антитело по любому из пп.1-38.

50. Способ получения антитела по любому из пп.1-38, включающее

культивирование клетки-хозяина, включающей молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело, в условиях, при которых продуцируется антитело.

51. Композиция, включающая эффективное количество антитела по любому из пп.1-38 и фармацевтически приемлемый носитель.

52. Способ идентификации присутствия полиубиквитина или полиубиквитинированного белка в образце, заключающийся в контактировании образца с по меньшей мере одним антителом по любому из пп.1-38.

53. Способ лечения заболевания или состояния, ассоциированного с нарушением регуляции полиубиквитина у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества по меньшей мере одного антитела по любому из пп.1-38.

54. Способ по п.53, в котором пациент представляет собой больное млекопитающее.

55. Способ по п.54, в котором пациент является человеком.

56. Способ по п.53, в котором заболевание выбрано из рака, мышечного нарушения, генетического нарушения, связанного с путем убиквитина, иммунного/воспалительного нарушения и неврологического нарушения.

57. Способ по п.56, в котором заболевание выбрано из карциномы, лимфомы, бластомы, саркомы, лейкоза, мышечной дистрофии, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза, кистозного фиброза, синдрома Ангельмана, синдрома Лиддла, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Пика и болезни Педжета.

58. Способ определения присутствия полиубиквитина или полиубиквитинированного белка в образце, предположительно включающем полиубиквитин или полиубиквитинированный белок, заключающийся в обработке образца по меньшей мере одним антителом по любому из пп.1-38 и определении связывания по меньшей мере одного антитела с полиубиквитином или полиубиквитинированного белка в образце.

59. Способ отделения полиубиквитинированного белка от неполиубиквитинированного белка в образце, заключающийся в контактировании образца с по меньшей мере одним антителом по любому из пп.1-38.

60. Способ определения функции и/или активности полиубиквитина в клетке, заключающийся в контактировании клетки с по меньшей мере одним антителом по любому из пп.1-38 и оценке эффекта указанной стадии контактирования на клетку.

61. Способ определения функции и/или активности полиубиквитина в образце, заключающийся в контактировании образца с по меньшей мере одним антителом по любому из пп.1-38 и оценке эффекта указанной стадии контактирования на образец. Выделенное антитело, которое специфически связывается с первым полиубиквитином, включающим по меньшей мере одну изопептидную связь с первым остатком лизина в первом положении аминокислоты молекулы убиквитина, причем антитело не связывается специфически со вторым полиубиквитином, включающим по меньшей мере одну изопептидную связь со вторым остатком лизина во втором положении аминокислоты молекулы убиквитина и при этом первое и второе положения аминокислот различны.

62. Выделенное антитело по п.20, причем антитело связывается с эпитопом в лизин-63-связанном полиубиквитине.

63. Выделенное антитело по п.62, в котором эпитоп включает остатки как в первой субъединице убиквитина, так и во второй субъединице убиквитина лизин-63-связанного полиубиквитина.

64. Выделенное антитело по п.63, в котором эпитоп включает по меньшей мере один остаток в первой субъединице убиквитина, выбранный из Glu-18, Pro-19, Ser-20, Asp-21, Thr-55, Leu-56, Ser-57, Asp-58, Asn-60, Ile-61 и Gln-62.

65. Выделенное антитело по п.63, в котором эпитоп включает по меньшей мере



один остаток во второй субъединице убиквитина, выбранный из Leu-8, Thr-9, Glu-34, Gly-35, Ile-36, Pro-37, Asp-39, Gln-40, Leu-71, Arg-72, Leu-73, Arg-74 и Gly-75.

66. Выделенное антитело по п.63, в котором эпитоп включает по меньшей мере один остаток в первой субъединице убиквитина, выбранной из Glu-18, Pro-19, Ser-20, Asp-21, Thr-55, Leu-56, Ser-57, Asp-58, Asn-60, Ile-61 и Gln-62, и по меньшей мере один остаток во второй субъединице убиквитина, выбранной из Leu-8, Thr-9, Glu-34, Gly-35, Ile-36, Pro-37, Asp-39, Gln-40, Leu-71, Arg-72, Leu-73, Arg-74 и Gly-75.

67. Антигенсвязывающий фрагмент антитела по любому из пп.1-38 или 62-66.

RU 2008128134 A

RU 2008128134 A