



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 39/3955 (2020.02); A61K 39/39558 (2020.02); A61P 35/04 (2020.02); C07K 16/44 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2018132998, 16.02.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.02.2017

Дата регистрации:
03.08.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.02.2016 US 62/297,744;
22.11.2016 US 62/425,495

(43) Дата публикации заявки: 19.03.2020 Бюл. № 8

(45) Опубликовано: 03.08.2020 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 19.09.2018

(86) Заявка РСТ:
US 2017/018185 (16.02.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/143073 (24.08.2017)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ГРУБЕР, Льюис, С. (US)

(73) Патентообладатель(и):

СИВА КОРПОРЕЙШН (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2004210042 A1, 21.10.2004. WO
93/13421 A1, 08.07.1993. VAN HEIJST JEROEN
W J et al., Advanced glycation end products in
human cancer tissues: detection of Nepsilon-
(carboxymethyl)lysine and argpyrimidine,
ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY
OF SCIENCES, 2005, vol.1043, pp.725-733.
TAGUCHI A. et al., Blockade of RAGE-
amphoterin signalling suppresses (см. прод.)

(54) Способ и композиция для лечения рака, уничтожения метастатических раковых клеток и профилактики метастазов рака, используя антитела к конечным продуктам повышенного гликирования (AGE)

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии. Предложено применение композиции, содержащей анти-AGE антитело, для лечения метастатического рака и/или профилактики метастазов рака у индивида. Анти-AGE антитело связывается с белком,

модифицированным карбоксиметиллизинном. Изобретение обеспечивает эффективное уничтожение метастатических раковых клеток или потенциально злокачественных неопластических клеток. 16 з.п. ф-лы, 4 ил., 11 табл., 7 пр.

(56) (продолжение):

tumour growth and metastases, Nature, 2000, vol.405, pp.354-360. HANBEI CHEN et al., Advanced glycation end products increase carbohydrate responsive element binding protein expression and promote cancer cell proliferation, MOLECULAR AND CELLULAR ENDOCRINOLOGY, 2014, vol.395, no.1-2, pp.69-78. RU 2518351 C2, 10.06.2014.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/44 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 39/3955 (2020.02); *A61K 39/39558* (2020.02); *A61P 35/04* (2020.02); *C07K 16/44* (2020.02)

(21)(22) Application: **2018132998, 16.02.2017**

(24) Effective date for property rights:
16.02.2017

Registration date:
03.08.2020

Priority:

(30) Convention priority:
19.02.2016 US 62/297,744;
22.11.2016 US 62/425,495

(43) Application published: **19.03.2020 Bull. № 8**(45) Date of publication: **03.08.2020 Bull. № 22**(85) Commencement of national phase: **19.09.2018**

(86) PCT application:
US 2017/018185 (16.02.2017)

(87) PCT publication:
WO 2017/143073 (24.08.2017)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"

(72) Inventor(s):

GRUBER, Lewis, S. (US)

(73) Proprietor(s):

SIWA CORPORATION (US)

(54) **METHOD AND COMPOSITION FOR TREATING CANCER, DESTROYING METASTATIC CANCER CELLS AND PREVENTING METASTASES OF CANCER, USING ANTIBODIES TO END PRODUCTS OF INCREASED GLYCATION (AGE)**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: what is presented is using a composition containing an anti-AGE antibody for treating metastatic cancer and/or preventing cancer metastases in an individual. Anti-AGE antibody binds

with carboxymethyllysine modified protein.

EFFECT: invention provides effective destruction of metastatic cancer cells or potentially malignant neoplastic cells.

17 cl, 4 dwg, 11 tbl, 7 ex

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[01] Стареющие клетки представляют собой клетки, которые частично функциональны или нефункциональны и которые находятся в состоянии остановки пролиферации. Старение является четко различимым состоянием клетки и связано с

биомаркерами, такими как активация биомаркера p16^{Ink4a} («p16»), и экспрессией β-галактозидазы. Старение начинается с повреждения или стресса (такого как избыточная стимуляция факторами роста) клеток. Повреждение или стресс отрицательно влияют на митохондриальную ДНК в клетках, вызывая выработку в них свободных радикалов, которые вступают в реакцию с сахарами в клетке с образованием метилглиоксаля (МГ). В свою очередь МГ реагирует с белками или липидами с образованием конечных продуктов повышенного гликирования (AGE). МГ реагирует с компонентом белков лизинном с образованием карбоксиметиллизина, который представляет собой AGE. AGE также образуются в результате неферментативного взаимодействия сахаров в крови с внешними клеточными белками.

[02] Повреждение или стресс митохондриальной ДНК также вызывает развитие ответа на повреждение ДНК, который индуцирует в клетке выработку белков, блокирующих клеточный цикл. Такие блокирующие белки препятствуют делению клетки. Длительное повреждение или стресс вызывает выработку mTOR, который, в свою очередь, активирует синтез белка и инактивирует распад белка. Дальнейшая стимуляция клеток приводит к запрограммированной гибели клеток (апоптозу).

[03] p16 представляет собой белок, который участвует в регуляции клеточного цикла путем ингибирования S-фазы. Он может быть активирован во время старения или в ответ на различные виды стресса, такие как повреждение ДНК, окислительный стресс или воздействие лекарственных препаратов. p16 обычно рассматривается как белок-супрессор роста опухолей, который вызывает старение клетки в ответ на повреждение ДНК и необратимо препятствует переходу клетки в гиперпролиферативное состояние. Однако в отношении упомянутых выше данных существует некоторая неясность, поскольку некоторые опухоли демонстрируют избыточную экспрессию p16, в то время как другие демонстрируют пониженную экспрессию. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что избыточная экспрессия p16 в некоторых опухолях обусловлена дефектным белком ретинобластомы («Rb»). p16 действует на Rb, ингибируя тем самым S-фазу, и Rb подавляет p16, создавая отрицательную обратную связь. Дефектный Rb не способен ингибировать S-фазу и подавлять p16, что приводит к избыточной экспрессии p16 в клетках с чрезмерной пролиферацией. Romagosa, C. *et al.*, p16^{Ink4a} overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors, *Oncogene*, Vol. 30, 2087-2097 (2011).

[04] Известно, что стареющие клетки стимулируют размножение раковых клеток. Стареющие клетки связаны с секрецией многих факторов, участвующих в межклеточной передаче сигналов, включая провоспалительные факторы; секреция таких факторов была названа секреторным фенотипом, связанным со старением, или SASP. Результаты одного из исследований показали, что стареющие мезенхимальные стволовые клетки стимулируют пролиферацию и миграцию клеток рака молочной железы путем секреции IL-6 (Di, G-h. *et al.* IL-6 Secreted from Senescent Mesenchymal Stem Cells Promotes Proliferation and migration of Breast Cancer Cells, *PLOS One*, Vol. 9, 11, e113572 (2014)). Результаты другого исследования показали, что стареющие фибробласты человека увеличивают рост опухолей за счет секреции матриксной металлопротеиназы (Liu, D. *et al.* Senescent Human Fibroblasts Increase the Early Growth of Xenograft Tumors via Matrix Metalloproteinase Secretion, *Cancer Res*, Vol. 67, 3117-3126 (2007)).

[05] Стареющие клетки секретируют активные формы кислорода («ROS») как часть SASP. Полагают, что ROS играют важную роль в поддержании старения клеток. Секретия ROS создает эффект «свидетеля», когда стареющие клетки индуцируют старение в соседних клетках: ROS создают именно то клеточное повреждение, которое, как известно, активирует экспрессию p16, что приводит к старению (Nelson, G., A senescent cell bystander effect: senescence-induced senescence, *Aging Cell*, Vol. 11, 345-349 (2012)). Путь p16/Rb ведет к индукции ROS, которая, в свою очередь, активирует дельта-изоформу протеинкиназы C, создавая контур положительной обратной связи, который дополнительно усиливает выработку ROS, что содействует поддержанию необратимой остановки клеточного цикла; более того, было высказано предположение, что воздействие ROS на раковые клетки может быть эффективным для лечения рака путем индукции остановки перехода между фазами клеточного цикла в клетках с чрезмерной пролиферацией (Rayess, H. *et al.*, Cellular senescence and tumor suppressor gene p16, *Int J Cancer*, Vol. 130, 1715-1725 (2012)).

[06] Конечные продукты повышенного гликирования (AGE, также называемые AGE-модифицированными белками или конечными продуктами гликирования) вырабатываются в результате неферментативной реакции сахаров с боковыми цепями белков (Ando, K. *et al.*, Membrane Proteins of Human Erythrocytes Are Modified by Advanced Glycation End Products during Aging in the Circulation, *Biochem Biophys Res Commun.*, Vol. 258, 123, 125 (1999)). Этот процесс начинается с обратимой реакции между восстанавливающим сахаром и аминок группой с образованием основания Шиффа, из которого впоследствии в результате перегруппировки Амадори образуется ковалентно связанный продукт. После образования продукт перегруппировки Амадори подвергается дальнейшей перегруппировке с образованием AGE. Гипергликемия, вызванная сахарным диабетом (СД), и окислительный стресс стимулируют указанную посттрансляционную модификацию мембранных белков (Lindsey JB, *et al.*, "Receptor For Advanced Glycation End-Products (RAGE) and soluble RAGE (sRAGE): Cardiovascular Implications," *Diabetes Vascular Disease Research*, Vol. 6(1), 7-14, (2009)). AGE связывают с несколькими патологическими состояниями, включая осложнения диабета, воспаление, ретинопатию, нефропатию, атеросклероз, инсульт, дисфункцию эндотелиальных клеток и нейродегенеративные расстройства (Bierhaus A, "AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept," *Cardiovasc Res*, Vol. 37(3), 586-600 (1998)).

[07] AGE-модифицированные белки также являются маркером стареющих клеток. Такая связь между конечным продуктом гликирования и старением хорошо известна в данной области техники. См., например, Gruber, L. (WO 2009/143411, 26 Nov. 2009), Ando, K. *et al.* (Membrane Proteins of Human Erythrocytes Are Modified by Advanced Glycation End Products during Aging in the Circulation, *Biochem Biophys Res Commun.*, Vol. 258, 123, 125 (1999)), Ahmed, E.K. *et al.* ("Protein Modification and Replicative Senescence of WI-38 Human Embryonic Fibroblasts" *Aging Cells*, vol. 9, 252, 260 (2010)), Vlassara, H. *et al.* (Advanced Glycosylation Endproducts on Erythrocyte Cell Surface Induce Receptor-Mediated Phagocytosis by Macrophages, *J. Exp. Med.*, Vol. 166, 539, 545 (1987)) и Vlassara *et al.* ("High-affinity-receptor-mediated Uptake and Degradation of Glucose-modified Proteins: A Potential Mechanism for the Removal of Senescent Macromolecules" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 82, 5588, 5591 (1985)). Помимо этого, в работе Ahmed, E.K. *et al.* указано, что конечные продукты гликирования являются «одной из основных причин спонтанного повреждения клеточных и внеклеточных белков» (Ahmed, E.K. *et al.*, см. выше, стр. 353). Соответственно, накопление конечных продуктов повышенного гликирования связано со старением.

Поскольку образование конечных продуктов повышенного гликирования связывают с окислением, накопление конечных продуктов повышенного гликирования может быть результатом образования ROS в стареющих клетках (Fu, М.-Х., *et al.*, The Advanced Glycation End Product, N^E -(Carboxymehtyl)lysine, Is a Product of both Lipid Peroxidation and Glycoxidation Reactions, *J. Biol. Chem.*, Vol. 271, 9982-9986 (1996)).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[08] Согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения рака, уничтожения метастатических раковых клеток, уничтожения потенциально злокачественных неопластических клеток и/или профилактики метастазов рака, включающему введение субъекту композиции, содержащей антитело к AGE.

[09] Согласно второму аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения рака, уничтожения метастатических раковых клеток, уничтожения потенциально злокачественных неопластических клеток и/или профилактики метастазов рака, включающему введение композиции, содержащей первое антитело к AGE и второе антитело к AGE. Второе антитело к AGE и первое антитело к AGE являются различными.

[010] Согласно третьему аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, имеющего рак, уничтожения метастатических раковых клеток, уничтожения потенциально злокачественных неопластических клеток и/или профилактики метастазов рака, включающему первое введение антитела к AGE; затем исследование эффективности первого введения при лечении рака у субъекта, уничтожении метастатических раковых клеток, уничтожении потенциально злокачественных неопластических клеток и/или предотвращении метастазов рака; затем второе введение антитела к AGE.

[011] Согласно четвертому аспекту настоящее изобретение относится к применению антитела к AGE для изготовления лекарственного средства для лечения рака, уничтожения метастатических раковых клеток, уничтожения потенциально злокачественных неопластических клеток и/или профилактики метастазов рака.

[012] Согласно пятому аспекту настоящее изобретение относится к композиции, содержащей антитело к AGE для применения для лечения рака, уничтожения метастатических раковых клеток, уничтожения потенциально злокачественных неопластических клеток и/или профилактики метастазов рака.

[013] Согласно шестому аспекту настоящее изобретение относится к композиции для лечения рака, уничтожения метастатических раковых клеток, уничтожения потенциально злокачественных неопластических клеток и/или профилактики метастазов рака, содержащей первое антитело к AGE, второе антитело к AGE и фармацевтически приемлемый носитель. Первое антитело к AGE и второе антитело к AGE являются различными.

[014] Согласно седьмому аспекту настоящее изобретение относится к способу диагностики метастатического рака, включающему детектирование иммунного комплекса, содержащего антитело к AGE, связанное с клеткой, экспрессирующей модификацию AGE.

[015] Согласно восьмому аспекту настоящее изобретение относится к иммунному комплексу, содержащему антитело к AGE, связанное с метастатической раковой клеткой. Метастатическая раковая клетка экспрессирует модификацию AGE.

[016] Согласно девятому аспекту настоящее изобретение относится к набору для диагностики метастатического рака, содержащему антитело к AGE, контрольный образец и необязательно реагент, который связывается с антителом к AGE.

[017] ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[018] Термин «пептид» означает молекулу, состоящую из 2-50 аминокислот.

[019] Термин «белок» означает молекулу, состоящую более чем из 50 аминокислот.

[020] Термины «конечный продукт повышенного гликирования», «AGE», «AGE-модифицированный белок или пептид», «конечный продукт гликирования» и «антиген AGE» относятся к модифицированным белкам или пептидам, которые образуются в результате реакции сахаров с боковыми цепями белков, которые дополнительно перегруппировываются и образуют необратимые поперечные сшивки. Этот процесс начинается с обратимой реакции между восстанавливающим сахаром и аминокислотной группой с образованием основания Шиффа, которое затем в результате перегруппировки Амадори образует ковалентно связанный продукт. После образования продукт перегруппировки Амадори подвергается дальнейшей перегруппировке с получением AGE. AGE-модифицированные белки и антитела к AGE-модифицированным белкам описаны в патенте США №5702704 автором Bucala («Bucala») и US 6380165 коллективом авторов Al-Abed *et al.* («Al-Abed»). Гликированные белки или пептиды, которые не претерпели необходимой перегруппировки для образования AGE, такие как N-дезоксифруктозиллизин, обнаруженный на гликированном альбумине, не являются AGE. AGE могут быть выявлены на основании присутствия модификаций AGE (также называемых эпитопами AGE или фрагментами AGE), таких как 2-(2-фурил)-4(5)-(2-фуранил)-1H-имидазол («FFI»); 5-гидроксиметил-1-алкилпиррол-2-карбальдегид («пирралин»); 1-алкил-2-формил-3,4-дигликозилпиррол («AFGP»), не флуоресцентная модель AGE; карбоксиметиллизин; и пентозидин. ALI, еще один AGE, описан в работе Al-Abed.

[021] «Антитело, которое связывается с AGE-модифицированным белком на клетке», «анти-AGE антитело» или «антитело к AGE» означает антитело или другой белок, который связывается с AGE-модифицированным белком или пептидом, и содержит константную область антитела, причем указанный белок или пептид, который был модифицирован AGE, представляет собой белок или пептид, который обычно обнаруживается на поверхности клетки, предпочтительно клетки млекопитающего, более предпочтительно клетки человека, кошки, собаки, лошади, верблюда (например, верблюда или альпаки), крупного рогатого скота, овцы или козы. «Антитело, которое связывается с AGE-модифицированным белком на клетке», «анти-AGE антитело» или «антитело к AGE» не включает антитело или другой белок, который связывается с аналогичной специфичностью и селективностью с AGE-модифицированным белком или пептидом, и тем же самым белком или пептидом, не модифицированным AGE (то есть присутствие модификации AGE не увеличивает связывание). AGE-модифицированный альбумин не является AGE-модифицированным белком на клетке, поскольку альбумин не является белком, обычно встречающимся на поверхности клеток. «Антитело, которое связывается с AGE-модифицированным белком на клетке», «анти-AGE антитело», или «антитело к AGE» включает только те антитела, которые приводят к удалению, разрушению или гибели клетки. В область настоящего изобретения также включены антитела, которые конъюгированы, например, с токсином, лекарственным препаратом или другим химическим веществом или частицей. Предпочтительно антитела являются моноклональными антителами, однако также допустимы поликлональные антитела.

[022] Термин «стареющая клетка» означает клетку, которая находится в состоянии остановки пролиферации и экспрессирует один или более биомаркеров старения, таких как активация p16^{Ink4a} или экспрессия связанной со старением β-галактозидазы.

[023] Термин «вариант» означает нуклеотидную, белковую или аминокислотную последовательность, отличную от конкретно идентифицированных последовательностей,

в которой один или более нуклеотидов, белков или аминокислотных остатков удалены, заменены или добавлены. Варианты могут представлять собой природные аллельные варианты или неприродные варианты. Варианты идентифицированных последовательностей могут сохранять некоторые или все функциональные

5 характеристики идентифицированных последовательностей.

[024] Термин «процент (%) идентичности последовательностей» определяют как процент аминокислотных остатков в последовательности-кандидате, которые идентичны аминокислотным остаткам в эталонной полипептидной последовательности, после выравнивания последовательностей и введения пробелов, если это необходимо, для

10 достижения максимального процента идентичности последовательностей, и без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательностей. Сопоставление для определения процента идентичности аминокислотных последовательностей может быть достигнуто различными способами, используя общедоступное компьютерное программное обеспечение, такое как BLAST, BLAST-2,

15 ALIGN или Megalign (DNASTAR). Предпочтительно значения процента идентичности последовательностей (%) рассчитывают с использованием компьютерной программы для сравнения последовательностей ALIGN-2. Компьютерная программа для сравнения последовательностей ALIGN-2 общедоступна от Genentech, Inc. (Южный Сан-Франциско, Калифорния, США) или может быть скомпилирована из исходного кода, который был

20 подан с документацией пользователя в Бюро по защите авторских прав США и зарегистрирован под номером регистрации прав на объект авторского права США TXU510087. Программа ALIGN-2 должна быть скомпилирована для использования в операционной системе UNIX, включая цифровой UNIX V4.0D. Все параметры сравнения последовательностей задаются программой ALIGN-2 и не меняются.

25 [025] В тех случаях, когда ALIGN-2 используется для сравнения аминокислотных последовательностей, идентичность последовательностей (%) конкретной аминокислотной последовательности А в отношении или с конкретной аминокислотной последовательностью В (что можно перефразировать как конкретная аминокислотная последовательность А, которая имеет или обладает определенным процентом

30 идентичности аминокислотной последовательности в отношении, с или в сравнении с конкретной аминокислотной последовательностью В), рассчитывается следующим образом: 100 умножить на долю X/Y , где X это количество аминокислотных остатков, оцененных как идентичные совпадения программой выравнивания последовательностей ALIGN-2 при сопоставлении этой программой А и В, и где Y это общее количество

35 аминокислотных остатков в В. Если длина аминокислотной последовательности А не равна длине аминокислотной последовательности В, то процент идентичности аминокислотной последовательности А с В не будет равен проценту идентичности аминокислотной последовательности В с А. Если не указано иное, в настоящей заявке все значения процента идентичности аминокислотных последовательностей получают

40 с использованием компьютерной программы ALIGN-2.

[026] Термин «иммунный комплекс» означает комбинацию антитела, связанного с антигеном. Иммунный комплекс также может называться «комплекс антитело-антиген».

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

45 [027] На ФИГ. 1 представлен график зависимости ответа от времени в эксперименте со связыванием антитела.

[028] На ФИГ. 2 представлен набор для диагностики метастазов злокачественного новообразования.

[029] На ФИГ. 3 представлен график изменения нормированного объема опухоли в

ходе исследования в условиях *in vivo* для изучения действия антитела к AGE на рост опухоли, метастатический потенциал и кахексию.

[030] На ФИГ. 4 представлен график изменения нормированной массы тела мышей в ходе исследования в условиях *in vivo* для изучения действия антитела к AGE на рост опухоли, метастатический потенциал и кахексию.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[031] Результаты недавних исследований на *C. elegans* указывают на то, что активно пролиферирующие клетки не являются инвазивными и что инвазивные клетки, такие как метастазирующие раковые клетки, не способны к пролиферации и должны находиться в состоянии подавленного клеточного цикла (Matus *et al.*, *Invasive Cell Fate Requires G1 Cell-Cycle arrest and Histone Deacetylase-Mediated Changes in Gene Expression, Developmental Cell*, Vol. 35, 162-174 (2015)). Другие исследователи обнаружили, что образование ROS может индуцировать метастазирование раковых клеток (Porporato, P. E., *et al.* A Mitochondrial Switch Promotes Tumor Metastasis, *Cell Reports*, Vol. 8, 754-766 (2014)).

[032] Остановка смены фаз клеточного цикла и выработка ROS придают метастазирующим раковым клеткам многие характеристики стареющих клеток, которые, как ожидается, могут включать присутствие AGE-модифицированных белков на поверхности клетки. Следовательно, AGE-модифицированные белки обеспечивают антиген, который может быть мишенью при применении антител, для поиска и уничтожения метастазирующих раковых клеток. Введение антител к AGE может уничтожить метастазирующие раковые клетки, обеспечивая тем самым лечение злокачественного новообразования. Введение антител к AGE может предотвратить образование метастазов у пациента, имеющего рак, и может применяться профилактически для предотвращения распространения рака.

[033] Потенциально злокачественные неопластические образования, такие как себорейный кератоз, актинический кератоз и карцинома *in situ*, имеют много характеристик стареющих клеток, таких как экспрессия p16, которые, как ожидается, могут включать присутствие AGE-модифицированных белков на поверхности клеток. Следовательно, AGE-модифицированные белки обеспечивают антиген, который может быть мишенью при применении антител, для поиска и уничтожения потенциально злокачественных неопластических клеток. Введение антител к AGE может уничтожить потенциально злокачественные неопластические клетки, предотвращая тем самым рак. Введение антител к AGE можно применять профилактически для предотвращения развития рака у пациента.

[034] Антитело, которое связывается с AGE-модифицированным белком на клетке («анти-AGE антитело» или «антитело к AGE»), известно в данной области техники. Примеры включают антитела, которые описаны в патентах США №5702704 (Bucala) и №6380165 (Al-Abed *et al.*). Примеры включают антитело, которое связывается с одним или более AGE-модифицированными белками, содержащими модификацию AGE, такую как FFI, пирралин, AFGP, ALI, карбоксиметиллизин, карбоксиэтиллизин и пентозидин, а также смеси указанных антител. Предпочтительно антитело связывается с белками, модифицированными карбоксиметиллизином. Предпочтительно антитело является неиммуногенным у животного, у которого оно будет использовано, например, неиммуногенным у человека; животных-компаньонов, включая кошек, собак и лошадей; и коммерчески важных животных, таких как верблюды (или альпака), рогатый скот (крупный рогатый скот), овцы и козы. Более предпочтительно антитело содержит константную область антител из того же вида, как и антитела животного, для снижения

иммунного ответа на антитело, т.е. антитело гуманизировано (для человека), содержит фрагменты антител кошачьих (для кошек), содержит фрагменты антител собачьих (для собак), содержит фрагменты антител лошадиных (для лошадей), содержит фрагменты антител верблюдовых (для верблюда или альпаки), содержит фрагменты антител крупного рогатого скота (для крупного рогатого скота), содержит фрагменты антител овец (для овец) или коз (для коз). Наиболее предпочтительно антитело идентично антителу животного, у которого оно будет использовано (за исключением вариабельной области), такому как антитело человека, кошачье антитело, собачье антитело, конское антитело, верблюжье антитело, бычье антитело, овечье антитело или козье антитело.

10 Более подробная информация о константных областях и других частях антител для указанных животных представлена ниже. Предпочтительно антитело представляет собой моноклональное антитело (мАт), однако также допустимы поликлональные антитела.

[035] Особенно предпочтительные антитела к AGE представляют собой антитела, 15 которые связываются с белками или пептидами, которые содержат модификацию AGE, представляющую собой карбоксиметиллизин или карбоксиэтиллизин. Карбоксиметиллизин (также известный как N(эпсилон)-(карбоксиметил)лизин, N(6)-карбоксиметиллизин или 2-амино-6-(карбоксиметиламино)гексановая кислота) и карбоксиэтиллизин (также известный как N(эпсилон)-(карбоксиэтил)лизин) обнаружены 20 на белках или пептидах и липидах как результат окислительного стресса и химического гликирования. CML- и CEL-модифицированные белки или пептиды распознаются рецептором RAGE, который экспрессируется на различных клетках. CML и CEL были хорошо изучены, и продукты, связанные с CML и CEL, являются коммерчески доступными. Например, Cell Biolabs, Inc. продает антигены CML-BSA, поликлональные 25 антитела к CML, наборы для иммуноблоттинга CML и наборы для конкурентного ИФА CML (www.cellbiolabs.com/cml-assays), а также антигены CEL-BSA и наборы для конкурентного ИФА CEL (www.cellbiolabs.com/cel-n-epsilon-carboxyethyl-lysine-assays-and-reagents). Особенно предпочтительное антитело содержит вариабельную область коммерчески доступного мышинового антитела к конечному продукту гликирования, 30 которое вырабатывается к карбоксиметиллизину, конъюгированного с гемоцианином фиссуреллы, мАт к карбоксиметиллизину (клон 318003), доступного от R&D Systems, Inc. (Миннеаполис, Миннесота, США; каталожный номер MAB3247), которое модифицировано для включения константной области человека (или константной области животного, которому оно будет введено). Коммерчески доступные антитела, 35 такие как антитело к карбоксиметиллизину, соответствующее каталожному номеру MAB3247 от R&D Systems, Inc., могут быть предназначены для диагностических целей и могут содержать материал, который не подходит для использования у животных или человека. Предпочтительно коммерчески доступные антитела очищают и/или выделяют перед использованием у животных или человека для удаления токсинов или другого 40 потенциально опасного материала.

[036] Антитело к AGE имеет низкую скорость диссоциации из комплекса антитело-антиген или k_d (также называемую k_{back} или скорость обратной реакции), 45 предпочтительно не более 9×10^{-3} , 8×10^{-3} , 7×10^{-3} или 6×10^{-3} (s^{-1}). Антитело к AGE обладает высокой аффинностью в отношении AGE-модифицированного белка клетки, которая может быть выражена как низкая константа диссоциации K_D не более 9×10^{-6} , 8×10^{-6} , 7×10^{-6} , 6×10^{-6} , 5×10^{-6} , 4×10^{-6} или 3×10^{-6} (М). Предпочтительно связывающие свойства антитела к AGE сходны, аналогичны или лучше таковых для мАт к карбоксиметиллизину

(клон 318003), доступного от R&D Systems, Inc. (Миннеаполис, Миннесота, США, каталожный номер MAB3247), как показано на ФИГ. 1.

[037] Антитело к AGE может разрушать AGE-модифицированные клетки посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). АЗКЦ представляет собой механизм опосредованной клетками иммунной защиты, при котором эффекторная клетка иммунной системы активно лизует клетку-мишень, поверхностные мембранные антигены которой были связаны со специфичными антителами. АЗКЦ может быть опосредована природными клетками-киллерами (NK-клетками), макрофагами, нейтрофилами или эозинофилами. Эффекторные клетки связываются с частью Fc связанного антитела. Введение NK-клеток, таких как клетки NK92 (линия клеток, доступная от NantKwest, Калвер-Сити, Калифорния, США) совместно или после введения антител к AGE может усилить активность комплемента и, следовательно, эффективность уничтожения метастазирующих раковых клеток антителами к AGE. Антитело к AGE также может разрушать AGE-модифицированные клетки посредством комплементзависимой цитотоксичности (КЗЦ). При КЗЦ каскад комплемента иммунной системы инициируется в результате связывания антитела с антигеном-мишенью.

[038] Антитело к AGE может быть конъюгировано с агентом, который вызывает разрушение AGE-модифицированных клеток. Подходящие агенты могут представлять собой токсин, цитотоксический агент, магнитные наночастицы и магнитные спин-вихревые диски.

[039] Токсин, например, порообразующие токсины (PFT) (Aroian R. *et al.*, "Pore-Forming Toxins and Cellular Non-Immune Defenses (CNIDs)," *Current Opinion in Microbiology*, 10:57-61 (2007)), конъюгированный с антителом к AGE, может быть введен пациенту путем инъекции, чтобы селективно нацелено воздействовать и удалить AGE-модифицированные клетки. Антитело к AGE распознает и связывается с AGE-модифицированными клетками. Затем токсин вызывает образование пор на поверхности клетки и последующее удаление клетки посредством осмотического лизиса.

[040] Магнитные наночастицы, конъюгированные с антителом к AGE, могут быть введены пациенту путем инъекции для нацеленного воздействия и удаления AGE-модифицированных клеток. Магнитные наночастицы могут быть нагреты путем применения магнитного поля для селективного удаления AGE-модифицированных клеток.

[041] В качестве альтернативы магнитные спин-вихревые диски, которые намагничиваются только при применении магнитного поля для того чтобы избежать самоагрегации, которая может блокировать кровеносные сосуды, начинают вращаться при применении магнитного поля, вызывая нарушение целостности мембраны клеток-мишеней. Магнитные спин-вихревые диски, конъюгированные с антителами к AGE, специфично нацелено воздействуют на AGE-модифицированные типы клеток, не удаляя другие клетки.

[042] Антитела, как правило, содержат две тяжелые цепи и две легкие цепи полипептидов, соединенные с образованием молекулы «Y»-формы. Константная область определяет механизм, используемый для нацеливания на антиген. Аминокислотная последовательность на конце «Y» (вариабельная область) варьируется среди различных антител. Такая изменчивость обеспечивает специфичность антитела в отношении связываемого антигена. Вариабельная область, которая включает концы легкой и тяжелой цепей, далее подразделяется на гипервариабельные области (HV, иногда также называемые участками, определяющими комплементарность, или CDR) и каркасные (FR) участки. Если антитела получают рекомбинантными способами, то можно получить

одно антитело с переменными областями (или участками, определяющими комплементарность), которые связываются с двумя разными антигенами, причем каждый конец «Y» является специфичным в отношении одного из антигенов; такие антитела называют биспецифичными антителами.

[043] Гуманизированное антитело к AGE по настоящему изобретению может содержать аминокислотную последовательность константной области человека, представленную в SEQ ID NO:22. Участки, определяющие комплементарность, тяжелой цепи гуманизированного антитела к AGE могут содержать одну или более из последовательностей белка, представленных в SEQ ID NO:23 (CDR1H), SEQ ID NO:24 (CDR2H) и SEQ ID NO:25 (CDR3H). Участки, определяющие комплементарность, легкой цепи гуманизированного антитела к AGE могут содержать одну или более последовательностей белка, представленных в SEQ ID NO:26 (CDR1L), SEQ ID NO:27 (CDR2L) и SEQ ID NO:28 (CDR3L),

[044] Тяжелая цепь иммуноглобулина G1 человека (*Homo sapiens*) может иметь или может включать белковую последовательность, представленную в SEQ ID NO:1. Переменная область тяжелой цепи может содержать или может включать белковую последовательность, представленную в SEQ ID NO:2. Участки, определяющие комплементарность, переменной области тяжелой цепи (SEQ ID NO:2), представлены в последовательностях SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:42 и SEQ ID NO:43. Легкая каппа-цепь человека (*Homo sapiens*) иммуноглобулина G1 может содержать или может включать белковую последовательность, представленную в SEQ ID NO:3. Переменная область легкой каппа-цепи может содержать или может включать белковую последовательность, представленную в SEQ ID NO:4. Необязательно остаток аргинина (Arg или R) в положении 128 последовательности, представленной в SEQ ID NO:4, может отсутствовать. Участки, определяющие комплементарность, переменной области легкой цепи (SEQ ID NO:4), представлены в последовательностях SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:45 и SEQ ID NO:46. Переменные области могут быть оптимизированы по кодонам, синтезированы и клонированы в векторы экспрессии, содержащие константные области иммуноглобулина G1 человека. Помимо этого переменные области могут применяться для гуманизации антител, отличных от антител человека.

[045] Тяжелая цепь антитела может кодироваться последовательностью ДНК, приведенной в SEQ ID NO:12, которая представляет собой тяжелую цепь мышинового иммуноглобулина G2b к AGE. Белковая последовательность тяжелой цепи мышинового иммуноглобулина G2b к AGE, кодируемой последовательностью, представленной в SEQ ID NO:12, приведена в последовательности SEQ ID NO:16. Переменная область мышинового антитела представлена в SEQ ID NO:20, что соответствует положениям 25-142 из последовательности, приведенной в SEQ ID NO:16. Тяжелая цепь антитела альтернативно может кодироваться последовательностью ДНК, приведенной в SEQ ID NO:13, которая представляет собой тяжелую цепь химерного иммуноглобулина G1 человека к AGE. Белковая последовательность тяжелой цепи химерного иммуноглобулина G1 человека к AGE, кодируемой последовательностью, представленной в SEQ ID NO:13, приведена в SEQ ID NO:17. Химерный иммуноглобулин человека к AGE содержит мышиную переменную область, представленную в последовательности SEQ ID NO:20 в положениях 25-142. Легкая цепь антитела может кодироваться последовательностью ДНК, приведенной в SEQ ID NO:14, которая представляет собой легкую каппа-цепь мышинового антитела к AGE. Белковая последовательность легкой каппа-цепи мышинового антитела к AGE, кодируемой последовательностью, представленной в SEQ ID NO:14, приведена в SEQ ID NO:18.

Вариабельная область мышиногo антитела представлена в SEQ ID NO:21, что соответствует положениям 21-132 из последовательности SEQ ID NO:18. Легкая цепь антитела может альтернативно кодироваться последовательностью ДНК, приведенной в SEQ ID NO:15, которая представляет собой химерную легкую каппа-цепь антитела человека к AGE. Белковая последовательность химерной легкой каппа-цепи антитела человека к AGE, кодируемой последовательностью, представленной в SEQ ID NO:15, приведена в SEQ ID NO:19. Химерный иммуноглобулин человека к AGE содержит вариабельную область мыши, представленную в последовательности SEQ ID NO:21 в положениях 21-132.

[046] Гуманизированное антитело к AGE по настоящему изобретению может содержать или может включать одну или более гуманизированных тяжелых цепей или гуманизированных легких цепей. Гуманизированная тяжелая цепь может кодироваться последовательностью ДНК, представленной в SEQ ID NO:30, 32 или 34. Белковые последовательности гуманизированных тяжелых цепей, кодируемых последовательностями, представленными в SEQ ID NO:30, 32 и 34, приведены в SEQ ID NO:29, 31 и 33, соответственно. Гуманизированная легкая цепь может кодироваться последовательностью ДНК, представленной в SEQ ID NO:36, 38 или 40. Белковые последовательности гуманизированных легких цепей, кодируемые последовательностями, представленными в SEQ ID NO:36, 38 и 40, приведены в SEQ ID NO:35, 37 и 39, соответственно. Предпочтительно в гуманизированном антителе к AGE максимизировано количество последовательности человека при сохранении исходной специфичности антитела. Может быть сконструировано полное гуманизированное антитело, которое содержит тяжелую цепь, содержащую белковую последовательность, выбранную из последовательностей, приведенных в SEQ ID NO:29, 31 и 33, и легкую цепь, содержащую белковую последовательность, выбранную из последовательностей, приведенных в SEQ ID NO:35, 37 и 39.

[047] Особенно предпочтительные антитела к AGE могут быть получены путем гуманизации мышинных моноклональных антител к AGE. Мышинные моноклональные антитела к AGE имеют белковую последовательность тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO:47 (белковая последовательность вариабельной области представлена в SEQ ID NO:52), белковую последовательность легкой цепи, представленную в SEQ ID NO:57 (белковая последовательность вариабельной области представлена в SEQ ID NO:62). Предпочтительная гуманизированная тяжелая цепь может иметь белковую последовательность, представленную в SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:50 или SEQ ID NO:51 (белковые последовательности вариабельных областей гуманизированных тяжелых цепей представлены в SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55 и SEQ ID NO:56, соответственно). Предпочтительная гуманизированная легкая цепь может иметь белковую последовательность, представленную в SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:60 или SEQ ID NO:61 (белковые последовательности вариабельных областей гуманизированных легких цепей представлены в SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:65 и SEQ ID NO:66, соответственно). Предпочтительно гуманизированное моноклональное антитело к AGE состоит из тяжелой цепи, имеющей белковую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:50 и SEQ ID NO:51, и легкой цепи, имеющей белковую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:60 и SEQ ID NO:61. Гуманизированные моноклональные антитела к AGE, состоящие из указанных белковых последовательностей, могут иметь улучшенное связывание и/или улучшенную активацию иммунной системы, что приводит к большей эффективности.

[048] Белковая последовательность антитела из вида, отличного от человека, может быть модифицирована с целью включения вариабельной области тяжелой цепи, содержащей последовательность, приведенную в SEQ ID NO:2, или легкой каппа-цепи, содержащей последовательность, приведенную в SEQ ID NO:4. Вид, отличный от человека, может представлять собой животного-компаньона, такого как домашняя кошка или домашняя собака, или домашний скот, такой как крупный рогатый скот, лошадь или верблюд. Предпочтительно вид, отличный от человека, не является мышью. Тяжелая цепь иммуноглобулина гамма-4 лошади (*Equus caballus*) может содержать или может включать белковую последовательность, представленную в SEQ ID NO:5 (номер доступа в EMBL/GenBank AY445518). Тяжелая цепь иммуноглобулина-дельта лошади (*Equus caballus*) может содержать или может включать белковую последовательность, представленную в SEQ ID NO:6 (номер доступа в EMBL/GenBank AY631942). Тяжелая цепь иммуноглобулина А собаки (*Canis familiaris*) может содержать или может включать белковую последовательность, представленную в SEQ ID NO:7 (номер доступа в GenBank L36871). Тяжелая цепь иммуноглобулина Е собаки (*Canis familiaris*) может содержать или может включать белковую последовательность, представленную в SEQ ID NO:8 (номер доступа в GenBank L36872). Тяжелая цепь иммуноглобулина G2 кошки (*Felis catus*) может содержать или может включать белковую последовательность, представленную в SEQ ID NO:9 (номер доступа в DDBJ/EMBL/GenBank KF811175).

[049] Животные из семейства верблюдовых, такие как верблюды (*Camelus dromedarius* и *Camelus bactrianus*), ламы (*Lama glama*, *Lama pacos* и *Lama vicugna*), альпаки (*Vicugna pacos*) и гуанако (*Lama guanicoe*), имеют уникальное антитело, которое не встречается у других млекопитающих. В дополнение к обычным иммуноглобулинам G, состоящим из тетрамеров тяжелых и легких цепей, верблюдовые также имеют иммуноглобулины G, содержащие тяжелую цепь, но лишённые легких цепей, которые существуют как димеры тяжелой цепи. Эти антитела известны как антитела, состоящие только из тяжелой цепи, HCAs, однодоменные антитела или sdAbs, и вариабельная область антитела верблюдовых, состоящего только из тяжелой цепи, известна как VHH. В антителах верблюдовых, состоящих только из тяжелой цепи, отсутствует домен CH1 тяжелой цепи и присутствует шарнирная область, которая не встречается у других видов. Вариабельная область однодоменного антитела арабского верблюда (*Camelus dromedarius*) может содержать или может включать белковую последовательность, представленную в SEQ ID NO:10 (номер доступа в GenBank AJ245148). Вариабельная область тяжелой цепи тетрамерного иммуноглобулина арабского верблюда (*Camelus dromedarius*) может содержать или может включать белковую последовательность, представленную в SEQ ID NO:11 (номер доступа в GenBank AJ245184).

[050] Помимо верблюдовых, антитела, состоящие только из тяжелой цепи, также встречаются у хрящевых рыб, таких как акулы, скаты и ромбовые скаты. Этот тип антитела известен как новый иммуноглобулиновый антигенный рецептор или IgNAR, и вариабельный домен IgNAR известен как VNAR. IgNAR существует в виде димеров двух идентичных тяжелых цепей, каждая из которых состоит из одного вариабельного домена и пяти константных доменов. Как и у верблюдовых, данный тип антител лишен легкой цепи.

[051] Белковые последовательности дополнительных видов, отличных от человека, могут быть легко найдены в онлайн базах данных, таких как международная база данных по иммуногенетике (www.imgt.org), Европейский институт биоинформатики (www.ebi.ac.uk), Банк ДНК Японии (ddbj.nig.ac.jp/arsa) или Национальный информационный центр по биотехнологии (www.ncbi.nlm.nih.gov).

[052] Антитело к AGE или его вариант может содержать вариабельную область тяжелой цепи, которая имеет по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:20, включая их посттрансляционные модификации. Вариабельная область, которая имеет по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичность последовательности, может содержать замены (например, консервативные замены), вставки или делеции относительно эталонной последовательности, однако антитело к AGE, содержащее указанную последовательность, сохраняет способность связываться с AGE. Замены, вставки или делеции могут возникать в областях, расположенных за пределами вариабельной области.

[053] Антитело к AGE или его вариант могут содержать вариабельную область легкой цепи, которая имеет по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:21, включая их посттрансляционные модификации. Вариабельная область, которая имеет по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичность последовательности, может содержать замены (например, консервативные замены), вставки или делеции относительно эталонной последовательности, однако антитело к AGE, содержащее указанную последовательность, сохраняет способность связываться с AGE. Замены, вставки или делеции могут возникать в областях, расположенных за пределами вариабельной области.

[054] В другом варианте антитело может содержать участки, определяющие комплементарность, из коммерчески доступного мышиногo антитела к конечному продукту гликирования, которое вырабатывается к карбоксиметиллизину, конъюгированного с гемодианином (CML-KLH), мАт к карбоксиметиллизину (клон 318003), доступного от R&D Systems, Inc (Миннеаполис, Миннесота, США, каталожный номер MAB3247).

[055] Антитело может содержать или может включать константные области, которые позволяют разрушать клетки-мишени с помощью иммунной системы субъекта.

[056] Также могут быть использованы смеси антител, которые связываются более чем с одним типом AGE из AGE-модифицированных белков.

[057] Также могут быть использованы биспецифичные антитела, которые представляют собой антитела к AGE, направленные к двум разным эпитопам.

Подходящие антитела будут содержать вариабельную область (или участок, определяющий комплементарность) из одного антитела к AGE и вариабельную область (или участок, определяющий комплементарность) из другого антитела.

[058] Фрагменты антител можно использовать вместо целых антител. Например, иммуноглобулин G может быть разделен на более мелкие фрагменты с помощью ферментативного расщепления. Расщепление папаином отделяет N-концевую часть дисульфидных мостиков между тяжелыми цепями с получением фрагментов Fab. Фрагменты Fab содержат легкую цепь и один из двух N-концевых доменов тяжелой цепи (также известный как фрагмент Fd). Расщепление пепсином отделяет C-концевую часть дисульфидных мостиков между тяжелыми цепями с получением фрагментов F(ab')₂. Фрагменты F(ab')₂ содержат легкие цепи и два N-концевых домена, соединенных дисульфидными мостиками. Расщепление пепсином также приводит к образованию фрагмента Fv (вариабельный фрагмент) и фрагмента Fc (кристаллизующийся фрагмент). Фрагмент Fv содержит два N-концевых вариабельных домена. Фрагмент Fc содержит

домены, которые взаимодействуют с рецепторами иммуноглобулинов на клетках и с начальными элементами каскада комплемента. Пепсин также может расщеплять иммуноглобулин G до третьей константной области тяжелой цепи (C_{H3}) с образованием большого фрагмента F(abc) и небольшого фрагмента pFc'. В другом варианте фрагменты антител могут быть получены рекомбинантными способами.

[059] Если необходимы дополнительные антитела, они могут быть получены с использованием известных способов. Например, выработка поликлональных антител (ПАТ) может быть индуцирована у млекопитающего-хозяина путем введения одной или более инъекций иммуногена и, если необходимо, адъюванта. Как правило, иммуноген (и адъювант) вводят млекопитающему с помощью подкожной или внутрибрюшинной инъекции. Иммуноген может представлять собой AGE-модифицированный белок клетки, такой как AGE-антитромбин III, AGE-кальмодулин, AGE-инсулин, AGE-церулоплазмин, AGE-коллаген, AGE-катепсин В, AGE-альбумин, такой как AGE-бычий сывороточный альбумин (AGE-BSA), AGE-сывороточный альбумин человека или овальбумин, AGE-кристаллин, AGE-активатор плазминогена, AGE-белок плазматической мембраны клеток эндотелия, AGE-альдегидредуктаза, AGE-трансферрин, AGE-фибрин, AGE-медь/цинк-содержащая СОД, AGE-апоВ, AGE-фибронектин, AGE-панкреатическая рибоза, AGE-апоА-I и II, AGE-гемоглобин, AGE- Na^+/K^+ -АТФаза, AGE-плазминоген, AGE-миелин, AGE-лизоцим, AGE-иммуноглобулин, AGE-транспортирующий глюкозу белок эритроцитов, AGE- β -N-ацетилгексокиназа, AGE-апоЕ, AGE-белок клеточной мембраны эритроцитов, AGE-альдозоредуктаза, AGE-ферритин, AGE-спектрин эритроцитов, AGE-алкогольдегидрогеназа, AGE-гаптоглобин, AGE-тубулин, AGE-гормон щитовидной железы, AGE-фибриноген, AGE- β_2 -микроглобулин, AGE-сорбитолдегидрогеназа, AGE- α_1 -антитрипсин, AGE-карбонатдегидратаза, AGE-РНКаза, AGE-липопротеин низкой плотности, AGE-гексокиназа, AGE-апоС-I, AGE-гемоглобин, такой как AGE-гемоглобин человека, AGE-альбумин, такой как AGE-бычий сывороточный альбумин (AGE-BCA) и AGE-сывороточный альбумин человека, AGE-липопротеин низкой плотности (AGE-LDL) и AGE-коллаген IV. В качестве AGE-антигенов также могут быть использованы AGE-модифицированные клетки, такие как AGE-модифицированные эритроциты, целые, лизированные или частично расщепленные. Примеры адъювантов включают полный адъювант Фрейнда, монофосфорилипид А, синтетический дикориномиколат трегалозы, гидроксид алюминия (квасцы), белки теплового шока HSP 70 или HSP96, эмульсию сквалена, содержащую монофосфорилипид А, $\alpha 2$ -макроглобулин и поверхностно-активные вещества, включая масляные эмульсии, плурононовые полиолы, полианионы и динитрофенол. Для улучшения иммунного ответа иммуноген может быть конъюгирован с полипептидом, который является иммуногенным у хозяина, таким как гемоцианин фиссуреллы (KLH), сывороточный альбумин, бычий тиреоглобулин, холерный токсин, нестойкий энтеротоксин, частицы диоксида кремния или ингибитор трипсина сои. Предпочтительный конъюгат иммуногена представляет собой AGE-KLH. В другом варианте ПАТ могут быть получены у кур, вырабатывающих молекулы IgY.

[060] Моноклональные антитела (мАт) также могут быть получены путем иммунизации хозяина или лимфоцитов хозяина, сбора секретирующих мАт (или потенциально секретирующих) лимфоцитов, слияния полученных лимфоцитов с иммортализованными клетками (например, клетками миеломы) и отбора тех клеток, которые секретируют желаемое мАт. Могут быть использованы другие методики, такие как методика EBV-гибридомы. Методики получения химерных антител с помощью

сплайсинга генов, кодирующих переменные области антител, с генами константных областей иммуноглобулина человека (или другого животного), позволяют получать «химерные антитела», которые по существу являются антителами человека

(гуманизированными) или по существу «превращенными» в антитела других животных (например, кошки, собаки, лошади, верблюда или альпаки, крупного рогатого скота, овцы или козы) на уровне аминокислот. Если необходимо, мАт могут быть очищены от культуральной среды или асцитной жидкости с помощью стандартных методик, таких как хроматография на носителе белок А-сефароза или гидроксилапатит, гель-электрофорез, диализ, осаждение сульфатом аммония или аффинная хроматография.

Помимо этого, моноклональные антитела человека могут быть получены путем иммунизации трансгенных мышей, содержащих третью копию транс-локусов IgG человека и подавленные эндогенные локусы Ig мыши, или с использованием трансгенных мышей, несущих гены человека. Гуманизированные моноклональные антитела и их фрагменты также могут быть получены с помощью технологий фагового дисплея.

[061] «Фармацевтически приемлемый носитель» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие всасывание агенты и тому подобное, совместимые с фармацевтическим введением. Предпочтительные примеры подходящих носителей или разбавителей включают воду, физиологический раствор, растворы Рингера и раствор декстрозы. В композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения. Растворы и суспензии, используемые для парентерального введения, могут включать стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; буферы, такие как буферы на основе ацетатов, цитратов или фосфатов, и агенты для корректировки тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. pH можно корректировать с помощью кислот или оснований, таких как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или многодозные флаконы из стекла или пластика.

[062] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекций, включают стерильные водные растворы или дисперсии для немедленного приготовления стерильных растворов или дисперсии для инъекций. Фармацевтические композиции антител, подходящие для инъекций, могут содержать различные вспомогательные вещества. Носители, подходящие для внутривенного введения, включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, CREMOPHOR EL® (BASF, Парсиппани, Нью-Джерси, США) или забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть жидкой так, чтобы ее можно было ввести с использованием шприца. Подходящие композиции должны быть стабильными во время производства и хранения и должны быть защищены от загрязнения микроорганизмами, такими как бактерии и грибы. Различные антибактериальные и противогрибковые агенты, например, парабены, хлорбутанол, фенол, аскорбиновая кислота и тимеросал, могут быть загрязнены микроорганизмами. Композиция может содержать изотонические агенты, такие как сахара, полиспирты, такие как манит, сорбит, и хлорид натрия. Композиции, которые могут замедлять всасывание, содержат такие агенты как моностеарат алюминия и желатин. Стерильные растворы для инъекций могут быть получены путем включения антител и, необязательно, других терапевтических компонентов, в необходимом

количестве в подходящий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, если требуется, с последующей стерилизацией. Способы получения стерильных твердых веществ для приготовления стерильных растворов для инъекций включают вакуумную сушку и сушку вымораживанием с получением твердого вещества.

5 [063] Для введения путем ингаляции антитела могут быть доставлены в виде аэрозольного спрея из распылителя или контейнера под давлением, который содержит подходящий пропеллент, например, газ, такой как диоксид углерода. Антитела также могут быть доставлены путем ингаляции в виде сухого порошка, например, с использованием платформы для доставки ингаляционных лекарственных препаратов
10 iSPERSE™ (PULMATRIX, Лексингтон, Массачусетс, США). Использование антител к AGE, которые представляют собой куриные антитела (IgY), может быть неиммуногенным у различных животных, включая человека, при введении путем ингаляции.

[064] Местное применение может быть эффективным при различных видах рака и
15 потенциально злокачественных неопластических образований, присутствующих на коже, например, меланомах, себорейном кератозе и актиническом кератозе. Композиции для местного применения могут быть в виде кремов или лосьонов.

[065] Соответствующий уровень дозировки каждого типа антитела обычно составит от приблизительно 0,01 до 500 мг на кг массы тела пациента. Предпочтительно уровень
20 дозировки составит от приблизительно 0,1 до приблизительно 250 мг/кг; более предпочтительно от приблизительно 0,5 до приблизительно 100 мг/кг. Подходящий уровень дозировки может составлять от приблизительно 0,01 до 250 мг/кг, от приблизительно 0,05 до 100 мг/кг или от приблизительно 0,1 до 50 мг/кг. В пределах указанного диапазона дозировка может составлять от 0,05 до 0,5, от 0,5 до 5 или от 5
25 до 50 мг/кг. Несмотря на то, что каждый тип антитела можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в сутки, например, один или два раза в сутки, антитела обычно имеют длительный период полувыведения в условиях *in vivo*. Соответственно, каждый тип антитела можно вводить один раз в сутки, один раз в неделю, один раз каждые две или три недели, один раз в месяц или один раз каждые 60-90 дней.

30 [066] Субъект, которому вводят антитело к AGE, может пройти обследование, чтобы определить, было ли лечение рака эффективным путем исследования распространения рака в различные части тела пациента, в частности, в лимфатические узлы. Может быть использован любой подходящий диагностический тест, такой как биопсия, эндоскопия, анализ крови или диагностическая визуализация, такая как рентгенография или КТ.
35 Диагностический тест также может включать детектирование антител к AGE. Введение антитела и последующее обследование можно повторять до достижения желаемого терапевтического результата. Аналогичным образом, субъект может пройти обследование, чтобы определить, было ли лечение потенциально злокачественного неопластического образования эффективным на основании уменьшения размера или
40 исчезновения неопластического образования.

[067] Стандартные лекарственные формы могут быть получены, чтобы облегчить введение и улучшить единообразие доз. Стандартная дозированная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим для введения в виде однократных доз для субъекта, подлежащего лечению, содержащим терапевтически эффективное
45 количество одного или более типов антител в комбинации с необходимым фармацевтическим носителем. Предпочтительно стандартная лекарственная форма находится в герметичном контейнере и является стерильной.

[068] Любое млекопитающее, у которого может развиваться метастатический рак,

можно лечить с применением способов, описанных в настоящем документе. Человек является предпочтительным млекопитающим для лечения. Другие млекопитающие, которые могут получить лечение, включают мышей, крыс, коз, овец, коров, лошадей и животных-компаньонов, таких как собаки или кошки. Субъект, нуждающийся в

лечении, может быть выявлен с помощью диагностики рака. Виды рака, которые особенно подвержены метастазированию, включают рак легкого, меланому, рак толстой кишки, рак почек, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, ректальный рак, рак пищевода, рак печени, рак полости рта и горла, множественную миелому, рак яичников и рак желудка. Лечение могут получить пациенты с

метастатическим раком. Лечение также может быть назначено пациентам, страдающим раком, но до момента выявления каких-либо метастазов, чтобы предотвратить образование метастазов. Аналогичным образом, любое млекопитающее, у которого может развиваться потенциально злокачественное неопластическое образование, может получить лечение с применением способов, описанных в настоящем документе. Человек

является предпочтительным млекопитающим для лечения. Другие млекопитающие, которые могут получить лечение, включают мышей, крыс, коз, овец, коров, лошадей и животных-компаньонов, таких как собаки или кошки. Субъект, нуждающийся в лечении, может быть выявлен с помощью диагностики потенциально злокачественного неопластического образования.

[069] Особенно предпочтительная группа для лечения включает субъектов, у которых не могут быть использованы стандартные способы лечения рака, такие как хирургическое вмешательство, лучевая терапия или химиотерапия. Пациент с метастатическим раком или подверженный риску развития метастазов рака может быть не способен перенести определенные способы лечения рака из-за других диагнозов, физических состояний или осложнений. Например, беременные женщины не могут получать лучевую терапию из-за риска причинить вред плоду. Пожилые или ослабленные пациенты, такие как те, которые страдают раковой кахексией, могут не быть подходящими кандидатами для хирургического вмешательства вследствие риска не пережить инвазивную процедуру. Пациенты с уже подавленной иммунной системой или хронической инфекцией могут быть не способны получить химиотерапию, поскольку многие химиотерапевтические препараты наносят вред иммунной системе.

[070] Антитела к AGE можно применять в процессах клеточной очистки, таких как иммунопэннинг и иммуноадсорбция. Процессы очистки можно применять для выделения желательных или нежелательных клеток из культур тканей, клеточных культур или крови. Клеточная очистка может быть использована при трансплантациях, таких как трансплантация костного мозга, или переливаниях, таких как переливание крови. Клеточная очистка особенно полезна при трансплантации аутологичных стволовых клеток во время химиотерапии для удаления метастазирующих злокачественных клеток и концентрирования полезных стволовых клеток. Иммунопэннинг или иммуноадсорбция с применением антитела к AGE могут обеспечить выделение метастазирующего рака из культуры ткани, культуры клеток или образца крови.

[071] Антитела к AGE можно использовать для диагностики метастазов рака. Иммунный комплекс (также известный как комплекс антитело-антиген), содержащий антитело к AGE, связанное с метастатической раковой клеткой, экспрессирующей AGE-модифицированные белки, представляет собой уникальный анализит, который может прогнозировать или указывать на метастатический рак. Специфичное связывание антител к AGE с метастазирующими раковыми клетками может обеспечить детектирование метастазов рака на субклинических уровнях. Диагностические антитела

к AGE можно применять для детектирования циркулирующих метастатических раковых клеток, которые вызывают риск образования метастазов в новом месте. В другом варианте диагностические антитела к AGE можно применять для исследования клеток, полученных из определенного места, чтобы определить присутствие метастатических раковых клеток. Биопсия может включать сбор клеток из определенной части тела, которая подвержена известному риску накопления метастатических раковых клеток, такой как лимфатические узлы, легкие, печень, мозг или кости, или из части тела, в которой подозревают присутствие метастазов вследствие других симптомов, таких как подозрительный комок. Антитела к AGE можно применять в любом диагностическом способе, в котором применяют антитела для детектирования аналита, представляющего интерес. Например, иммунный комплекс можно детектировать с использованием подходящей методики визуализации после прикрепления метки к антителам, такой как флуоресцентная метка или радиоактивная метка; с использованием цитологических методик, таких как иммунофлуоресценция, проточная цитометрия или сортировка клеток с активированной флуоресценцией (FACS); с использованием биохимических методик, таких как иммунологические количественные исследования, особенно твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), Вестерн-блоттинг или иммунопреципитация; или с использованием методик клеточной очистки, таких как иммунопэппинг.

[072] На ФИГ. 2 представлен набор 200 для диагностики метастазов рака. Набор может содержать антитело к AGE 210, контроль 220 и необязательно реагент 230 для детектирования антитела к AGE. Антитело к AGE, контроль и необязательный реагент могут поставляться в любом подходящем контейнере, таком как бутылки, ампулы, конверты, пробирки, флаконы, колбы или шприцы. Антитело к AGE и/или реагент необязательно могут быть помечены, например, флуоресцентной меткой, радиоактивной меткой или золотой частицей. Контроль может представлять собой нормальную сыворотку от животного, у которого было получено вторичное антитело, раствор, содержащий известное количество белка или пептида, модифицированного AGE, или фиксированные или консервированные клетки, которые проявляют модификацию AGE. Примеры реагентов для детектирования антитела к AGE включают вторичные антитела, такие как поликлональное антитело к белку человека, полученное у осла и помеченное родамином. Набор может быть необязательно размещен в контейнере 240. Набор может необязательно включать печатные инструкции 250. Предпочтительно содержимое набора является стерильным и готово к использованию.

[073] Набор может необязательно включать контейнер для размещения ингредиентов набора. Контейнер может быть выполнен из жесткого, прочного материала, такого как пластик, или может быть гибким, например, в виде мешка или мягкой коробки.

[074] Набор может необязательно включать инструкции по использованию. Инструкции могут быть предоставлены в виде печатных инструкций или в электронном формате, например, на USB-накопителе (Universal Serial Bus - универсальная последовательная проводная шина), на защищенной цифровой (SD) карте или размещены через Интернет и доступны через код быстрого ответа (QR).

[075] Наборы необязательно могут содержать дополнительные диагностические материалы или оборудование, например, буферы, фиксаторы, блокирующие растворы, ингибиторы протеаз, субстраты для анализа, такие как предметные стекла и/или покровные стекла для микроскопа, планшеты для микротитрования и реагенты для экстракции клеток, такие как детергенты и растворы детергентов.

[076] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует

последовательности SEQ ID NO:1, представлена ниже:

	10	20	30	40	50
	MNLLLILTFV AAAVAQVQLL QPGAELVKPG ASVKLACKAS GYLFTTYWMH				
5	60	70	80	90	
	WLKQRPGQGL EWIGEISPTN GRAYYNARFK SEATLTVDKS				
	100	110	120	130	
10	SNTAYMQLSS LTSEASAVYY CARAYGNYEF AYWGQGTLVT				
	140	150	160	170	
	VSVASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV				
	180	190	200	210	220
15	TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH				
	230	240	250	260	
	KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP				
20	270	280	290	300	
	PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV				
	310	320	330	340	
	HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS				
25	350	360	370	380	390
	NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP				
	400	410	420	430	
30	SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSGDSF FLYSKLTVDK				
	440	450	460		
	SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK				

[077] Положения 16-133 вышеуказанной аминокислотной последовательности соответствуют последовательности, представленной в SEQ ID NO:2. Положения 46-50 вышеуказанной аминокислотной последовательности соответствуют последовательности, представленной в SEQ ID NO:41. Положения 65-81 вышеуказанной аминокислотной последовательности соответствуют последовательности, представленной в SEQ ID NO 42. Положения 114-122 вышеуказанной аминокислотной последовательности соответствуют последовательности, представленной в SEQ ID NO: 43.

[078] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO:3, представлена ниже:

45

10 20 30 40 50
 MNLLLLILTFV AAVADVVM TQTPLSLPVSL GDQASISCRS RQSLVNSNGN
 5 60 70 80 90 100
 TFLQWYLQKP GQSPKLLIYK VSLRFSGVPD RFSGSGSGTD FTLKISRVEA
 110 120 130 140 150
 EDLGLYFCSQ STHVPPTFGG GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA
 10 160 170 180 190
 SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD
 200 210 220 230
 15 STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC

[079] Положения 16-128 вышеуказанной аминокислотной последовательности соответствуют последовательности, представленной в SEQ ID NO:4. Необязательно остаток аргинина (Arg или R) в положении 128 из последовательности, представленной в SEQ ID NO:4, может отсутствовать. Положения 39-54 вышеуказанной аминокислотной
 20 последовательности соответствуют последовательности, представленной в SEQ ID NO:44. Положения 70-76 вышеуказанной аминокислотной последовательности соответствуют последовательности, представленной в SEQ ID NO:45. Положения 109-117 вышеуказанной аминокислотной последовательности соответствуют
 последовательности, представленной в SEQ ID NO:46.

25 [080] Последовательность ДНК, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:12, представлена ниже:

ATGGACCCCAAGGGCAGCCTGAGCTGGAGAATCCTGCTGTTTCCTGAGCCTGGCCT
 TCGAGCTGAGCTACGGCCAGGTGCAGCTGCTGCAGCCAGGTGCCGAGCTCGTGAAA
 CCTGGCGCCTCTGTGAAGCTGGCCTGCAAGGCTTCCGGCTACCTGTTACCCACCTAC
 30 TGGATGCACTGGCTGAAGCAGAGGCCAGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCGAGA
 TCTCCCCCACCAACGGCAGAGCCTACTACAACGCCCGGTTCAAGTCCGAGGCCACC
 CTGACCGTGGACAAGTCCTCCAACACCGCCTACATGCAGCTGTCCTCCCTGACCTCT
 GAGGCCTCCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGCTTACGGCAACTACGAGTTCGCCTAC
 TGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGTGGCTAAGACCACCCCTCCCTCCGTG
 35 TACCCTCTGGCTCCTGGCTGTGGCGACACCACCGGATCCTCTGTGACCCTGGGCTGC
 CTCGTGAAGGGCTACTTCCCTGAGTCCGTGACCGTGACCTGGAACCTCCGGCTCCCTG
 TCCTCCTCCGTGCACACCTTTCCAGCCCTGCTGCAGTCCGGCCTGTACACCATGTCCT
 CCAGCGTGACAGTGCCCTCCTCCACCTGGCCTTCCCAGACCGTGACATGCTCTGTGG
 CCCACCCTGCCTCTTCCACCACCGTGGACAAGAAGCTGGAACCCTCCGGCCCCATCT
 40 CCACCATCAACCCTTGCCCTCCCTGCAAAGAATGCCACAAGTGCCCTGCCCCCAACC
 TGGAAGGCGGCCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCACCCAACATCAAGGACGTGCTGATGA
 TCTCCCTGACCCCAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCGAGGACGACCCT
 GACGTGCAGATCAGTTGGTTCGTGAACAACGTGGAAGTGCACACCGCCAGACCCA
 GACACACAGAGAGGACTACAACAGCACCATCAGAGTGGTGTCTACCCTGCCCATCC
 45 AGCACCAGGACTGGATGTCCGGCAAAGAATTCAAGTGCAAAGTGAACAACAAGGA
 CCTGCCCAGCCCCATCGAGCGGACCATCTCCAAGATCAAGGGCCTCGTGCGGGCTC
 CCCAGGTGTACATTCTGCCTCCACCAGCCGAGCAGCTGTCCCGGAAGGATGTGTCTC
 TGACATGTCTGGTCGTGGGCTTCAACCCCGGCGACATCTCCGTGGAATGGACCTCCA

ACGGCCACACCGAGGAAAАCTACAAGGACACCGCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGC
TCCTACTTTCATCTACTCCAAGCTGAACATGAAGACCTCCAAGTGGGAAAAGACCGA
CTCCTTCTCCTGCAACGTGCGGCACGAGGGCCTGAAGAACTACTACCTGAAGAAAA
CCATCTCCCGGTCCCCCGGCTAG

5 [081] Последовательность ДНК, которая соответствует последовательности,
приведенной в SEQ ID NO:13, представлена ниже:

ATGGACCCCAAGGGCAGCCTGAGCTGGAGAATCCTGCTGTTCTGAGCCTGGCCT
TCGAGCTGAGCTACGGCCAGGTGCAGCTGCTGCAGCCAGGTGCCGAGCTCGTGAAA
CCTGGCGCCTCTGTGAAGCTGGCCTGCAAGGCTTCCGGCTACCTGTTACCCACCTAC
10 TGGATGCACTGGCTGAAGCAGAGGCCAGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCGAGA
TCTCCCCCACCAACGGCAGAGCCTACTACAACGCCCGGTTCAAGTCCGAGGCCACC
CTGACCGTGGACAAGTCCTCCAACACCGCCTACATGCAGCTGTCCTCCCTGACCTCT
GAGGCCTCCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGCTTACGGCAACTACGAGTTCGCCTAC
TGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGTGGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGT
15 GTTCCCTCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCT
GCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGGCGCT
CTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCC
CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTG
CAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAAG
20 AGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTCCCTGCCCGCCCCCGAGCTGCTGGGCGG
ACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCAC
CCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGT
TCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAG
GAGCAGTACAACCTCCACCTACCGCGTGGTGGAGCGTGTCTGACCGTGTCTGCACCAGGA
25 CTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCGCTC
CCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAGCCTCAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCT
GGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGC
CTGAGAACAАCTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTC
30 CTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAG
CTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCC
TGAGCCCCGGATAG

[082] Последовательность ДНК, которая соответствует последовательности,
приведенной в SEQ ID NO:14, представлена ниже:

ATGGAGACCGACACCCTGCTGCTCTGGGTGCTGCTGCTCTGGGTGCCCGGCTCCA
CCGGAGACGTCGTGATGACCCAGACCCCTCTGTCCCTGCCTGTGTCTCTGGGCGACC
AGGCCTCCATCTCCTGCCGGTCTAGACAGTCCCTCGTGAАCTCCAACGGCAACACCT
TCCTGCAGTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAG
GTGTCCCTGCGGTTCTCCGGCGTGCCCGACAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACC
40 GACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGGAAGCCGAGGACCTGGGCCTGTACTTCTGC
AGCCAGTCCACCCACGTGCCCCCTACATTTGGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAA
ACGGGCAGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAAC
ATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAАCTTCTACCCCAAAGACATCAA
TGTCAGTGGAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAGTTGGA
45 CTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCCCTCACGTTGACC
AAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGGCCACTCACAAGACATC
AACTTCACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTGGA

[083] Последовательность ДНК, которая соответствует последовательности,

приведенной в SEQ ID NO:15, представлена ниже:

ATGGAGACCGACACCCTGCTGCTCTGGGTGCTGCTGCTCTGGGTGCCCCGGCTCCA
CCGGAGACGTCGTGATGACCCAGACCCCTCTGTCCCTGCCTGTGTCTCTGGGCGACC
AGGCCTCCATCTCCTGCCGGTCTAGACAGTCCCTCGTGAACCTCCAACGGCAACACCT
5 TCCTGCAGTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAG
GTGTCCCTGCGGTTCTCCGGCGTGCCCGACAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACC
GACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGGAGCCGAGGACCTGGGCCTGTACTTCTGC
AGCCAGTCCACCCACGTGCCCCCTACATTTGGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAA
GCGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGA
10 AGTCTGGCACC GCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCC
AAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCG
TGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTG
AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGG
GACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA

[084] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:16, представлена ниже:

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGQVQLLQPGAELVKPGASVKLACKASGYLFTTYW
MHWLKQRPGQGLEWIGEISPTNGRAYYNARFKSEATLTVDKSSNTAYMQLSSLTSEAS
AVYYCARAYGNYEFAYWGQGLTVTVSVAKTTPPSVYPLAPGCGDITGSSVTLGCLVK
20 GYFPESVTVTWNSGSLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSSTWPSQTVTCSVAHPASS
TTVDKKLEPSGPSTINPCPPCKECHKCPAPNLEGGPSVFIFPPNIKDVLMISLTPKVTCTV
VDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTIRVSTLPIQHQDWMMSGKEFKC
KVNNKDLPSPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPAEQLSRKDVSLTCLVVGFPNPGDISVEWT
SNGHTEENYKDTAPVLDSGYSFIYSKLNMKTSKWEKTDSEFSCNVRHEGLKNYYLKKT
25 ISRSPG*

[085] Остаток аланина в положении 123 вышеуказанной аминокислотной последовательности необязательно может быть заменен остатком серина. Остаток тирозина в положении 124 вышеуказанной аминокислотной последовательности необязательно может быть заменен остатком фенилаланина. Положения 25-142
30 вышеуказанной аминокислотной последовательности соответствуют последовательности, приведенной в SEQ ID NO:20. SEQ ID NO:20 может необязательно содержать замены в положениях 123 и 124. SEQ ID NO:20 может необязательно содержать один дополнительный остаток лизина после конечного остатка валина.

[086] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует
35 последовательности, приведенной в SEQ ID NO:17, представлена ниже:

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGQVQLLQPGAELVKPGASVKLACKASGYLFTTYW
MHWLKQRPGQGLEWIGEISPTNGRAYYNARFKSEATLTVDKSSNTAYMQLSSLTSEAS
AVYYCARAYGNYEFAYWGQGLTVTVSVASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
40 TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSGVSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG*

[087] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует
45 последовательности, приведенной в SEQ ID NO:18, представлена ниже:

METDTLLLVVLLLVPGSTGDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSRQSLVNSNGNTF
LQWYLQKPGQSPKLLIYKVSRLRFSGVPRDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYFCSQST

HVPPTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDG
SERQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLTLTKEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNR
NEC*

[088] Положения 21-132 вышеуказанной аминокислотной последовательности
соответствуют последовательности, приведенной в SEQ ID NO:21.

[089] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует
последовательности, приведенной в SEQ ID NO:19, представлена ниже:

METDTLLLVVLLLVPGSTGDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSRQSLVNSNGNTF
LQWYLQKPGQSPKLLIYKVSLRFGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYFCSQST
HVPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
NALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC*

[090] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует
последовательности, приведенной в SEQ ID NO:22, представлена ниже:

15	10	20	30	40	50
	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV				
	60	70	80	90	100
20	HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR				
	110	120	130	140	150
	KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP				
	160	170	180	190	
25	EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ				
	200	210	220	230	240
	DWLNGKEYKC KVSNNKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN				
30	250	260	270	280	290
	QVSLTCLVKG FYPSDISVEW ESNGQPENNY KTTTPMLDSD GSFFLYSKLT				
	300	310	320		
35	VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK				

[091] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует
последовательности, приведенной в SEQ ID NO:23, представляет собой SYTMGVS.

[092] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует
последовательности, приведенной в SEQ ID NO:24, представляет собой
TISSGGGSTYYPSVKG.

[093] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует
последовательности, приведенной в SEQ ID NO:25, представляет собой QGGWLPPFAX,
где X может представлять собой любую природную аминокислоту.

[094] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует
последовательности, приведенной в SEQ ID NO:26, представляет собой
RASKSVSTSSRGYSYMH.

[095] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует
последовательности, приведенной в SEQ ID NO:27, представляет собой ILSNLES.

[096] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует

последовательности, приведенной в SEQ ID NO:28, представляет собой QHIRELTRS.

[097] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:29, представляет собой MDPKGSLSW RILLFLSLAFELSYGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYLFTTYWMHWVRQAPG QGLEWMGEISPTNGRAYYNQKFQGRVTMTVDKSTNTVYMELSSLRSEDТАVYYCARA YGNYFAYWGQGTЛTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDKKVEP KSCDKTHTCPPCPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG.

[098] Последовательность ДНК, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:30, представляет собой:

ATGGACCCCAAGGGCAGCCTGAGCTGGAGAATCCTGCTGTTCTGAGCCTGGCCT TCGAGCTGAGCTACGGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAA CCTGGCGCCTCCGTGAGGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGCTACCTGTTACCCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATC TCCCCTACCAACGGCAGAGCCTACTACAACAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATG ACCGTGGACAAGTCCACCAACACCGTGTACATGGAAGTGTCTCTCCCTGCGGAGCGA GGACACCGCCGTGTACTACTGCGCTAGAGCCTACGGCAACTACGATTTCGCTACTG GGGCCAGGGCACCTCTGTGACAGTGTCTCTGTAGACCAAGGGCCCCAGCGTGT TCCCTCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC CTGGGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTCTG ACCAGCGGAGTGACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTG AGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCT GCGACAAGACCCACACCTGCCCTCCCTGCCCCGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCA GCGTGTCTCTGTTCCTCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCG AGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAGTTCAACT GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAGCA GTACAACCTCCACCTACCGCGTGGTGGAGCGTGTCTGACCGTGTCTGCACCAGGACTGGC TGAACGGCAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCGCTCCCATCG AGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTG CCCCCAGCCGCGACGAGCTGACAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAG GGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAA CAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGTCTGGACAGCGACGCAGCTTCTTCCTGTACAGC AAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGTCAGCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCGG ATAGTAA.

[099] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:31, представляет собой: MDPKGSLSW RILLFLSLAFELSYGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYLFTTYWMHWVRQAPG QGLEWMGEISPTNGRAYYNAKFQGRVTMTVDKSTNTAYMELSSLRSEDТАVYYCARA YGNYFAYWGQGTЛTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDKKVEP KSCDKTHTCPPCPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP

PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG.

[0100] Последовательность ДНК, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:32, представляет собой:

ATGGACCCCAAGGGCAGCCTGAGCTGGAGAATCCTGCTGTTCTGAGCCTGGCCT
 5 TCGAGCTGAGCTACGGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAA
 CCTGGCGCCTCCGTGAGGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGCTACCTGTTACCCACCTACT
 GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATC
 TCCCCTACCAACGGCAGAGCCTACTACAACCAAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATG
 ACCGTGGACAAGTCCACCAACACCGCTTACATGGAAGTGTCTCTCCCTGCGGAGCGA
 10 GGACACCGCCGTGTACTACTGCGCTAGAGCCTACGGCAACTACGATTGCGCTACTG
 GGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTCTGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGT
 TCCCTCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC
 CTGGGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTCTGGAACAGCGGCGCTCTG
 ACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTG
 15 AGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
 GTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCT
 GCGACAAGACCCACACCTGCCCTCCCTGCCCCGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCA
 GCGTGTTCCTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCG
 AGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAGTTCAACT
 20 GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAGCA
 GTACAACCTCCACCTACCGCGTGGTGGAGCGTGTCTGACCGTGTCTGCACCAGGACTGGC
 TGAACGGCAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCGCTCCCATCG
 AGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTG
 CCCCCAGCCGCGACGAGCTGACAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAG
 25 GGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAA
 CAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGTCTGGACAGCGACGACGCTTCTTCCTGTACAGC
 AAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGCTGCAGCGT
 GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCGG
 ATAGTAA.

30 [0101] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:33, представляет собой:

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYLFTTYW
 MHWVRQAPGQGLEWMGEISPTNGRAYYNAKFQGRVTMTVDKSINTAYMELSRLRSD
 DTA VYYCARAYGNYFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVK
 35 DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
 NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
 NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
 QPENNYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
 40 SPG.

[0102] Последовательность ДНК, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:34, представляет собой:

ATGGACCCCAAGGGCAGCCTGAGCTGGAGAATCCTGCTGTTCTGAGCCTGGCCT
 TCGAGCTGAGCTACGGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAA
 45 CCTGGCGCCTCCGTGAGGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGCTACCTGTTACCCACCTACT
 GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATC
 TCCCCTACCAACGGCAGAGCCTACTACAACCAAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATG
 ACCGTGGACAAGTCCATCAACACCGCTTACATGGAAGTGTCCAGACTGCGGAGCGA

TGACACCGCCGTGTACTACTGCGCTAGAGCCTACGGCAACTACGATTCGCCTACTGG
 GGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTCTGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTT
 CCCTCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGCC
 TGGGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTCTGA
 5 CCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTGA
 GCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACG
 TGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTG
 CGACAAGACCCACACCTGCCCTCCCTGCCCCGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAG
 CGTGTTCCCTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCGA
 10 GGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAGTTCAACTG
 GTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAGCAG
 TACAACTCCACCTACCGCGTGGTGGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCT
 GAACGGCAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCCGCTCCCATCGA
 GAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTGC
 15 CCCCCAGCCGCGACGAGCTGACAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGG
 GCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAAC
 AACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACAGCGACGCAGCTTCTTCTGTACAGCA
 AGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTACGCTGCAGCGTG
 ATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCGGA
 20 TAGTAA

[0103] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:35, представляет собой:

METDTLLLVLLLWVPGSTGDVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVNSNGNTF
 LQWYQQRPGQSPRLLIYKVSLRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS
 25 THVPPTFGGGTVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
 NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFN
 RGEK.

[0104] Последовательность ДНК, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:36, представляет собой:

30 ATGGAGACCGACACCCTGCTGCTCTGGGTGCTGCTGCTCTGGGTGCCCCGGCTCCA
 CCGGAGACGTCGTGATGACCCAGTCCCCTCTGTCCCTGCCTGTGACCCTGGGACAGC
 CTGCCTCCATCTCCTCAGATCCTCCAGTCCCTCGTGAACCTCAACGGCAACACCTT
 CCTGCAGTGGTATCAGCAGCGGCCTGGCCAGAGCCCCAGACTGCTGATCTACAAGG
 TGTCCCTGCGGTTCTCCGGCGTGCCCGACGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGA
 35 CTTACCCCTGAAGATCTCCCGGGTGGAAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCT
 CCCAGAGCACCCACGTGCCCCCTACATTTGGCGGAGGCACCAAGTGGAATCAAGC
 GGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAG
 TCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAA
 GGGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGA
 40 CCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGC
 AAGGCCGACTACGAGAAGACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACT
 GTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA.

[0105] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:37, представляет собой:

45 METDTLLLVLLLWVPGSTGDVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSRQSLVNSNGNTF
 LQWYQQRPGQSPRLLIYKVSLRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS
 THVPPTFGGGTVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
 NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFN

RGEC.

[0106] Последовательность ДНК, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:38, представляет собой:

ATGGAGACCGACACCCTGCTGCTCTGGGTGCTGCTGCTCTGGGTGCCCCGGCTCCA
 5 CCGGAGACGTCGTGATGACCCAGTCCCCTCTGTCCCTGCCTGTGACCCTGGGACAGC
 CTGCCTCCATCTCCTCAGATCCAGGCAGTCCCTCGTGAACCTCAACGGCAACACCTT
 CCTGCAGTGGTATCAGCAGCGGCCTGGCCAGAGCCCCAGACTGCTGATCTACAAGG
 TGTCCCTGCGGTTCTCCGGCGTGCCCGACGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGA
 CTTACCCCTGAAGATCTCCCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCT
 10 CCCAGAGCACCCACGTGCCCCCTACATTTGGCGGAGGCACCAAGTGGAAATCAAGC
 GGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAG
 TCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAA
 GGGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGA
 CCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGC
 15 AAGGCCGACTACGAGAAGACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACT
 GTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA.

[0107] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:39, представляет собой:

METDTLLWVLLLWVPGSTGDVVMTQSPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVNSNGNTF
 20 LQWYHQRPGQPPRLLIYKVSRLRFSGVDPDRFSGSGAGKDFTLKISRVEAEDVGVIYCSQS
 THVPPTFGQGTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
 NALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
 RGEC.

[0108] Последовательность ДНК, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:40, представляет собой:

ATGGAGACCGACACCCTGCTGCTCTGGGTGCTGCTGCTCTGGGTGCCCCGGCTCCA
 CCGGAGACGTCGTGATGACCCAGTCCCCTCTGTCCAGTCCTGTGACCCTGGGACAGC
 CTGCCTCCATCTCCTCAGATCCTCCCAGTCCCTCGTGAACCTCAACGGCAACACCTT
 CCTGCAGTGGTATCACCAGCGGCCTGGCCAGCCTCCCAGACTGCTGATCTACAAGG
 30 TGTCCCTGCGGTTCTCCGGCGTGCCCGACGATTTTCCGGCTCTGGCGCTGGCAAGGA
 CTTACCCCTGAAGATCTCCCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCT
 CCCAGAGCACCCACGTGCCCCCTACATTTGGCCAGGGCACCAACTGGAAATCAAGC
 GGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAG
 TCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAA
 35 GGGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGA
 CCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGC
 AAGGCCGACTACGAGAAGACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACT
 GTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA.

[0109] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:47, представляет собой:

MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQVQLLQPGAELVKPGASVKLACKASGYLFTTYWMHW
 LKQRPQGQLEWIGEISPTNGRAYYNARFKSEATLTVDKSSNTAYMQLSSLTSEASAVYY
 CARISFGNYEFAYWQGLTVTVSVASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
 TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
 45 KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
 FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
 PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

[0110] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:48, представляет собой:

MGWTLVFLFLLSVTAGVHSEVQLLESGAEAKKPGASVKLSCKASGYLFTTYWMHW
VHQAPGQRLEWMGEISPTNGRAYYNARFKSRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDТАVY
5 YCARSGNYEFAYWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
10 YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

[0111] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:49, представляет собой:

MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYLFTTYWMHW
VRQAPGQRLEWIGEISPTNGRAYYNARFKSRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDТАVYY
15 CARSGNYEFAYWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
20 KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

[0112] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:50, представляет собой:

MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYLFTTYWMHW
VRQAPGQGLEWMGEISPTNGRAYYNARFKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVY
25 YCARSGNYEFAYWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
30 YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

[0113] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:51, представляет собой:

MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCEASGYLFTTYWMHW
VRQAPGQGLEWMGEISPTNGRAYYNARFKSRVTITRDTSINTAYMELSRLRSDDТАVY
35 YCARSGNYEFAYWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
40 YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

[0114] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:52, представляет собой:

QVQLLQPGAELVKPGASVKLACKASGYLFTTYWMHWLQKQPGQGLEWIGEISPTNG
RAYYNARFKSEATLTVDKSSNTAYMQLSSLTSEASAVYYCARSGNYEFAYWGQGT
45 LTVTVSV.

[0115] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:53, представляет собой:

EVQLLESGAEAKKPGASVKLSCKASGYLFTTYWMHWVHQAPGQRLEWMGEISPTN

GRAYYNARFKSRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDТАVYYCARSFGNYEFAYWGQGTЛ
VTVSS.

[0116] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:54, представляет собой:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYLFTTYWMHWVRQAPGQRLEWIGEISPTN
GRAYYNARFKSRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDТАVYYCARSFGNYEFAYWGQGTЛ
VTVSS.

[0117] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:55, представляет собой:

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYLFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGEISPTN
GRAYYNARFKSRVTITADKSTASTAYMELSSLRSEDТАVYYCARSFGNYEFAYWGQGTЛ
VTVSS.

[0118] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:56, представляет собой:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCEASGYLFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGEISPTN
GRAYYNARFKSRVTITRDTSTNTAYMELSLRSDDTAVYYCARSFGNYEFAYWGQGTЛ
VTVSS.

[0119] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:57, представляет собой:

MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDVMTQTPLSLPVS LGDQASISCRSRQSLVNSNGNTFL
QWYLQKPGQSPKLLIYKVS LRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYFCSQSTH
VPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC.

[0120] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:58, представляет собой:

MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFL
QWLQQRPGQPPRLIYKVS LRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLTISRVEAEDVGIYFCSQSTH
VPPTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC.

[0121] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:59, представляет собой:

MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFL
QWYLQKPGQSPQLLIYKVS LRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPEDVGVYYCSQSTH
VPPTFGGGTKVEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC.

[0122] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:60, представляет собой:

MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDVMTQSPLSLPVT LGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFL
QWFQQRPGQSPRRLIYKVS LRFSGVPDRFSGSGSDTDFTLRISRVEAEDVGLY YCSQSTH
VPPTFGQG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC.

[0123] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:61, представляет собой:

MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFL

QWLLQKPGQPPQLLIYKVSLRFSGVPNRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCSQSTH
VPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
R GEC.

5 [0124] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:62, представляет собой:

DVVMQTQTPLSLPVSLGDQASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWYLQKPGQSPKLLIYKVS
LRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYFCSQSTHVPPTFGGGTKLEIK.

10 [0125] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:63, представляет собой:

DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWLQQRPGQPPRLIYKVSL
RFSGVPDRFSGSGAGTDFTLISRVEAEDVGIYFCSQSTHVPPTFGGQGTKVEIK.

[0126] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:64, представляет собой:

15 DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWYLQKPGQSPQLLIYKVSL
RFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPEDVGVYYCSQSTHVPPTFGGGTKVEVK.

[0127] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:65, представляет собой:

20 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWFQQRPGQSPRRLIYKVSL
RFSGVPDRFSGSGSDTDFTLISRVEAEDVGLYYCSQSTHVPPTFGGQGTKLEIK.

[0128] Однобуквенная аминокислотная последовательность, которая соответствует последовательности, приведенной в SEQ ID NO:66, представляет собой:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWLLQKPGQPPQLLIYKVSL
RFSGVPNRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCSQSTHVPPTFGGGTKVEIK.

25 [0129] ПРИМЕРЫ

[0130] Пример 1. Исследование введения антитела к конечному продукту гликирования в условиях *in vivo*. В этом примере показано, что антитело к AGE может быть нацелено к клеткам, содержащим AGE-модифицированные белки на клеточной поверхности. Несмотря на то, что клетки, рассмотренные в данном исследовании, представляют собой стареющие клетки, они могут считаться моделью метастазирующих раковых клеток.

30 [0131] Для того чтобы исследовать влияние антитела к конечному продукту гликирования, антитело вводили старой мыши CD1 (ICR) (Charles River Laboratories) два раза в сутки путем внутривенной инъекции с частотой один раз в неделю в течение трех недель (1, 8 и 15 день), с последующим десятидневным перерывом в применении препарата. Испытываемое антитело представляло собой коммерчески доступное мышинное антитело к конечному продукту гликирования, которое вырабатывалось к карбоксиметиллизину, конъюгированное с гемоцианином фиссуреллы, мАт к карбоксиметиллизину (клон 318003), доступное от R&D Systems, Inc. (Миннеаполис, 40 Миннесота, США, каталожный номер MAB3247). У контрольных животных в качестве контроля использовали физиологический солевой раствор.

[0132] Возраст мышей, называемых «молодыми», составил 8 недель, в то время как возраст мышей, называемых «старыми», составил 88 недель (± 2 дня). При введении антитела нежелательные явления не были обнаружены. Различные группы животных, использованные в исследовании, представлены в таблице 1.

45 [0133]

Таблица 1: Различные группы животных, использованные в исследовании

№ группы	Исследуемый материал	Мыши	Уровень дозы (мкг/г/2 р./сутки/неделю)	Кол-во животных	
				Основное исследование	Период без введения препарата
				Самки	Самки
1	PBS	Молодые	0	20	-
2	PBS	Старые	0	20	20
3	Антитело	Старые	2,5	20	20
4	Без введения	Старые	0	20	Исходные условия
5	Антитело	Старые	5,0	20	20

- =Неприменимо, Исходные условия=Подгруппа животных, умерщвленных до начала лечения для сбора жировой ткани.

[0134] мРНК P16^{Ink4a}, маркер стареющих клеток, количественно определяли в жировой ткани групп с помощью кПЦР в режиме реального времени. Результаты представлены в таблице 2. В таблице $\Delta\Delta Ct$ =среднее значение ΔCt контрольной группы (2) -среднее значение ΔCt экспериментальной группы (1 или 3, или 5); Относительная экспрессия= $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

[0135]

Таблица 2: Количество мРНК P16 ^{Ink4a} , определенное в жировой ткани						
Расчет (не скорректированный для группы 4: 5,59)	Группа 2 в сравнении с Группой 1		Группа 2 в сравнении с Группой 3		Группа 2 в сравнении с Группой 5	
	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 2	Группа 5
Среднее значение ΔCt	5,79	7,14	5,79	6,09	5,79	7,39
$\Delta\Delta Ct$	-1,35		-0,30		-1,60	
Относительная экспрессия	2,55		1,23		3,03	

[0136] Результаты в приведенной выше таблице свидетельствуют о том, что, как и ожидалось, старые мыши, не получавшие лечения (контрольная группа 2), экспрессируют в 2,55 раза больше мРНК p16^{Ink4a}, чем молодые мыши, не получавшие лечения (контрольная группа 1). Данный факт был обнаружен при сравнении результатов старых мышей в группе 2, не получавших лечения, которых умерщвляли в конце периода восстановления на 85 день, с результатами для молодых мышей в группе 1, не получавших лечения, которых умерщвляли по завершении лечения на 22 день. При сравнении результатов старых мышей в группе 2, не получавших лечения, с результатами старых мышей в группе 3, получавших лечение, которых умерщвляли на 85 день, было выявлено, что количество мРНК p16^{Ink4a} было в 1,23 раза выше в группе 2, чем в группе 3. Таким образом, уровень экспрессии мРНК p16^{Ink4a} был ниже, когда старых мышей лечили с использованием антитела в дозе 2,5 мкг/г/2 раза в сутки/неделю.

[0137] При сравнении результатов старых мышей в группе 2 (контроль), не получавших лечения, с результатами старых мышей в группе 5 (5 мкг/г), получавших лечение, которых умерщвляли на 22 день, было выявлено, что количество мРНК p16^{Ink4a} было в 3,03 раза выше в группе 2 (контроль), чем в группе 5 (5 мкг/г). Это сравнение показало, что животные в группе 5 имели более низкие уровни экспрессии мРНК p16^{Ink4a} после лечения антителом в дозе 5,0 мкг/г/2 раза в сутки/неделю, в результате чего уровни экспрессии мРНК p16^{Ink4a} были сравнимы с уровнями у молодых мышей, не получавших лечения (т.е. в 1 группе). В отличие от мышей в группе 3 (2,5 мкг/г), которых умерщвляли в конце периода восстановления на 85 день, мышей в группе 5 умерщвляли по завершении лечения на 22 день.

[0138] Полученные результаты указывают на то, что введение антитела привело к гибели стареющих клеток.

[0139] Также измеряли массу икроножной мышцы, чтобы определить влияние введения антитела при саркопении. Результаты представлены в таблице 3. Полученные результаты указывают на то, что введение антитела увеличивало мышечную массу по сравнению с контролем, но только при более высокой дозе 5,0 мкг/г/2 раза в сутки/неделю.

[0140]

Таблица 3: Влияние введения антитела на массу икроножной мышцы

Группа	Краткая информация	Абсолютная масса икроножной мышцы	Масса икроножной мышцы в сравнении с массой тела
1	Среднее значение	0,3291	1,1037
	Станд. откл.сред.	0,0412	0,1473
	N	20	20
2	Среднее значение	0,3304	0,7671
	Станд. откл.сред.	0,0371	0,1246
	N	20	20
3	Среднее значение	0,3410	0,7706
	Станд. откл.сред.	0,0439	0,0971
	N	19	19
5	Среднее значение	0,4074	0,9480
	Станд. откл.сред.	0,0508	0,2049
	N	9	9

[0141] Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение антител, которые связываются с AGE клетки, привело к уменьшению количества клеток, экспрессирующих p16^{Ink4a}, биомаркер старения. Данные указывают на то, что снижение количества стареющих клеток приводит непосредственно к увеличению мышечной массы у старых мышей. Эти результаты указывают на то, что потерю мышечной массы, классический признак саркопении, можно лечить путем введения антител, которые связываются с AGE клетки. Результаты позволяют предположить, что введение антител может быть эффективным при лечении метастазов рака за счет устранения стареющих клеток.

[0142] Пример 2. Аффинность и кинетика исследуемого антитела

[0143] Аффинность и кинетику исследуемого антитела, использованного в примере 1, исследовали с использованием Na,Na-бис(карбоксиметил)-L-лизинтрифторацетатной соли (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США) в качестве модельного субстрата для AGE-модифицированного белка клетки. Исследование взаимодействия без использования метки проводили на устройстве BIACORE™ T200 (GE Healthcare, Питтсбург, Пенсильвания, США), используя сенсорный чип серии S CM5 (GE Healthcare, Питтсбург, Пенсильвания, США), при этом проточную ячейку FC1 установили как пустую, и проточную ячейку FC2 иммобилизовали с исследуемым антителом (молекулярная масса 150000 Да). Подвижный буфер представлял собой буфер HBS-EP (10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 3 mM ЭДТА и 0,05% P-20, pH=7,4), при температуре 25 °C. Программное обеспечение представляло собой программное обеспечение для анализа данных BIACORE™ T200, версия 2.0. При анализе использовали двойной контроль (Fc2-1 и впрыскивание только буфера), и данные аппроксимировали с использованием модели связывания Ленгмюра 1:1.

[0144]

Таблица 4: Экспериментальные параметры в исследовании аффинности и кинетики

Ассоциация и диссоциация	
Путь потока	Fc1 и Fc2
Скорость потока (мкл/мин)	30
Время ассоциации (с)	300
Время диссоциации (с)	300
Концентрация образца (мкМ)	20-5 - 1,25 (x2) -0,3125-0,078-0

[0145] График зависимости ответа от времени представлен на ФИГ.1. В исследовании определяли следующие значения: k_a (1/Мс)= $1,857 \times 10^3$; k_d (1/с)= $6,781 \times 10^{-3}$; K_D (М)= $3,651 \times 10^{-6}$; $R_{\max}$ (ед. ответа)=19,52; и $\chi^2=0,114$. Поскольку значение χ^2 при аппроксимации составляет менее 10% от $R_{\max}$, подобранная модель является достоверной.

[0146] Пример 3. Конструирование и получение мышинового антитела IgG2b к AGE и химерного антитела IgG1 к AGE

[0147] Получали мышинные антитела к AGE и химерные антитела человека к AGE. Последовательность ДНК тяжелой цепи мышинового антитела IgG2b к AGE приведена в SEQ ID NO:12. Последовательность ДНК химерного антитела человека IgG1 к AGE приведена в SEQ ID NO:13. Последовательность ДНК легкой каппа-цепи мышинового антитела к AGE приведена в SEQ ID NO:14. Последовательность ДНК легкой каппа-цепи химерного антитела человека к AGE приведена в SEQ ID NO:15.

Последовательности генов синтезировали и клонировали в векторы с высоким уровнем экспрессии у млекопитающих. Последовательности оптимизировали по кодонам. Готовые конструкции подтверждали с помощью секвенирования перед трансфекцией.

[0148] Клетки линии HEK293 высевали во встряхиваемую колбу за один день до трансфекции и выращивали с использованием бессывороточных сред с определенным химическим составом. Конструкции для экспрессии ДНК кратковременно трансфецировали в 0,03 литра суспензии клеток линии HEK293. Через 20 часов клетки отбирали, чтобы получить жизнеспособные клетки и жизнеспособное количество клеток и измеряли титры (Octet QKe, ForteBio). Дополнительные показатели регистрировали во время ряда этапов трансфекции. Культуры собирали на 5 день, и для каждой культуры измеряли дополнительный образец, чтобы определить плотность и жизнеспособность клеток, а также титр антител.

[0149] Кондиционированные среды для мышинных и химерных антител к AGE собирали и очищали после ряда этапов трансфекции путем центрифугирования и фильтрации. Супернатанты пропускали через колонку с белком А и элюировали буфером с низким рН. Фильтрацию с использованием мембранного фильтра с размером пор 0,2 мкм проводили перед разделением на аликвоты. После очистки и фильтрации концентрации белка рассчитывали на основании OD280 и коэффициента экстинкции. Обобщенные данные по величинам выхода и количеству аликвот приведены в таблице 5:

[0150]

Таблица 5: Величины выхода и количество аликвот

Белок	Концентрация (мг/мл)	Объем (мл)	Количество флаконов	Общий выход (мг)
Мышиное антитело к AGE	0,08	1,00	3	0,24
Химерное антитело к AGE	0,23	1,00	3	0,69

[0151] Чистоту антител оценивали с помощью капиллярного электрофореза в присутствии додецилсульфата натрия (CE-SDS) с использованием LabChip® GXII (PerkinElmer).

[0152] Пример 4. Связывание мышинных (исходных) и химерных антител к AGE

[0153] Связывание мышинных (исходных) и химерных антител к AGE, описанных в примере 3, исследовали с помощью ИФА с прямым связыванием. В качестве контроля использовали антитело к карбоксиметиллизину (CML) (R&D Systems, MAB3247). CML конъюгировали с KLH (CML-KLH), и планшеты для ИФА покрывали CML и CML-KLH в течение ночи. Конъюгированное с пероксидазой хрена (ПХ) козье антитело к Fc мыши использовали для детектирования контрольных и мышинных (исходных) антител к AGE. Конъюгированное с пероксидазой хрена козье антитело к Fc человека использовали для детектирования химерного антитела к AGE.

[0154] Антигены разбавляли до концентрации 1 мкг/мл в 1× фосфатном буфере при pH=6,5. 96-луночный планшет для микротитрования для ИФА покрывали 100 мкл/лунку разведенного антигена и выдерживали в течение ночи при 4 °C. Планшет блокировали 1× PBS с добавлением 2,5% БСА и выдерживали в течение 1-2 часов на следующее утро при комнатной температуре. Образцы антитела получали в виде последовательных разведений с использованием 1× PBS с добавлением 1% БСА с начальной концентрацией 50 мкг/мл. Вторичные антитела разбавляли в соотношении 1:5000. По 100 мкл разбавленных антител вносили в каждую лунку. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 0,5-1 ч на шейкере для микропланшетов. Планшет промывали 3 раза с использованием 1× PBS. В лунки вносили по 100 мкл/лунку разбавленного конъюгированного с пероксидазой хрена вторичного козьего антитела к Fc человека. Планшет инкубировали в течение 1 часа на шейкере для микропланшетов. Затем планшет промывали 3 раза с использованием 1× PBS. По 100 мкл субстрата ПХ, ТМВ, добавляли в каждую лунку для развития окрашивания в планшетах. По истечении 3-5 минут реакцию останавливали добавлением 100 мкл 1 н HCl. Второй вариант ИФА с прямым связыванием выполняли только с покрытием CML. Абсорбцию при OD450 считывали с помощью считывателя для микропланшетов.

[0155] Исходные данные по абсорбции OD450 для ИФА с покрытием CML и CML-KLH приведены на карте планшета ниже. Использовали 48 из 96 лунок. Пустые лунки на карте планшета обозначают неиспользованные лунки.

[0156] Карта планшета для ИФА с покрытием CML и CML-KLH:

Концен-трация (мкг/мл)	1	2	3	4	5	6	7
50	0,462	0,092	0,42		1,199	0,142	1,852
16,67	0,312	0,067	0,185		0,31	0,13	0,383
5,56	0,165	0,063	0,123		0,19	0,115	0,425
1,85	0,092	0,063	0,088		0,146	0,099	0,414
0,62	0,083	0,072	0,066		0,108	0,085	0,248
0,21	0,075	0,066	0,09		0,096	0,096	0,12
0,07	0,086	0,086	0,082		0,098	0,096	0,098
0	0,09	0,085	0,12		0,111	0,083	0,582
	R&D Положительный кон- троль	Исходное анти- тело к AGE	Химерное ан- титело к AGE		R&D Положительный контроль	Исходное антите- ло к AGE	Химерное антитело к AGE
	Покрывание CML-KLH				Покрывание CML		

[0157] Исходные данные по абсорбции при OD450 для ИФА с покрытием только CML представлены в таблице ниже. Использовали 24 из 96 лунок в планшете. Пустые лунки на карте планшета обозначают неиспользованные лунки.

[0158] Карта планшета для ИФА с покрытием только CML:

Концентрация (мкг/мл)	1	2	3	4	5	6	7
50	1,913	0,165	0,992				

16,66667	1,113	0,226	0,541				
5,555556	0,549	0,166	0,356				
1,851852	0,199	0,078	0,248				
0,617284	0,128	0,103	0,159				
0,205761	0,116	0,056	0,097				
0,068587	0,073	0,055	0,071				
0	0,053	0,057	0,06				
	R&D Положительный кон- троль	Исходное анти- тело к AGE	Химерное антите- ло к AGE				

[0159] Контрольные и химерные антитела к AGE связывались как с CML, так и с CML-KLH. Мышиное (исходное) антитело к AGE не связывалось или связывалось в незначительной степени как с CML, так и с CML-KLH. Данные повторного ИФА подтверждают связывание контроля и химерного антитела к AGE с CML. Все контрольные пробы с использованием только буфера показали отрицательный сигнал.

[0160] Пример 5: Гуманизированные антитела

[0161] Гуманизированные антитела конструировали путем создания множества гибридных последовательностей, в которых отдельные части последовательности исходного (мышьного) антитела гибридизовали с каркасными последовательностями человека. Акцепторные каркасные участки выявляли на основании общей идентичности последовательностей по всей длине каркаса, совпадающих положений границ раздела, аналогично классифицированных канонических положений CDR и присутствия сайтов N-гликозилирования, которые необходимо было бы удалить. Три гуманизированные легкие цепи и три гуманизированные тяжелые цепи конструировали на основании двух различных акцепторных каркасов тяжелой и легкой цепи человека. Аминокислотные последовательности тяжелых цепей представлены в SEQ ID NO:29, 31 и 33, которые кодируются последовательностями ДНК, представленными в SEQ ID NO:30, 32 и 34, соответственно. Аминокислотные последовательности легких цепей представлены в SEQ ID NO:35, 37 и 39, которые кодируются последовательностями ДНК, представленными в SEQ ID NO:36, 38 и 40, соответственно. Указанные гуманизированные последовательности методично исследовали визуально и с помощью компьютерного моделирования, чтобы выделить последовательности, которые наиболее вероятно сохраняют связывание с антигеном. Цель заключалась в том, чтобы максимально увеличить количество последовательности человека в готовых гуманизированных антителах, сохраняя при этом первоначальную специфичность антител. Легкие и тяжелые гуманизированные цепи могут быть объединены, чтобы создать девять вариантов полностью гуманизированных антител.

[0162] Три тяжелые цепи и три легкие цепи исследовали для определения их гуманизированности. Оценки гуманизированности антитела рассчитывали в соответствии со способом, описанным в Gao, S. H., *et al.*, "Monoclonal antibody humanness score and its applications", BMC Biotechnology, 13:55 (July 5, 2013). Оценка гуманизированности описывает степень сходства последовательности вариабельной области антитела с последовательностью антитела человека. Для тяжелых цепей оценка 79 баллов или выше свидетельствует о том, что они сходны с последовательностями человека; для легких цепей оценка 86 или выше свидетельствует о том, что они сходны с последовательностями человека. Оценки гуманизированности трех тяжелых цепей, трех легких цепей, исходной (мышьной) тяжелой цепи и исходной (мышьной) легкой цепи представлены ниже в таблице 6:

[0163] Таблица 6: Оценки гуманизированности антитела человека

Антитело	Гуманизированность (каркас+CDR)
Исходная (мышьяная) тяжелая цепь	63,60
Тяжелая цепь 1 (SEQ ID NO:29)	82,20
Тяжелая цепь 2 (SEQ ID NO:31)	80,76
Тяжелая цепь 3 (SEQ ID NO:33)	81,10
Исходная (мышьяная) легкая цепь	77,87
Легкая цепь 1 (SEQ ID NO:35)	86,74
Легкая цепь 2 (SEQ ID NO:37)	86,04
Легкая цепь 3 (SEQ IN NO: 39)	83,57

[0164] Гены полноразмерных антител конструировали путем в первую очередь синтеза последовательностей переменных областей. Последовательности оптимизировали для экспрессии в клетках млекопитающих. Полученные последовательности переменных областей затем клонировали в векторы экспрессии, которые уже содержали домены Fc человека; для тяжелой цепи использовали IgG1.

[0165] Маломасштабное получение гуманизированных антител осуществляли путем трансфекции плазмид для тяжелых и легких цепей в суспензию клеток линии HEK293 с использованием бессывороточных сред с определенным химическим составом. Целые антитела в кондиционированной среде очищали с использованием среды MabSelect SuRe Protein A (GE Healthcare).

[0166] Девять гуманизированных антител получали из каждой комбинации трех тяжелых цепей, имеющих аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO:29, 31 и 33, и трех легких цепей, имеющих аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO:35, 37 и 39. Также получали сравнительное химерное исходное антитело. Антитела и их соответствующие титры представлены в таблице 7 ниже:

[0167]

Таблица 7: Титры антител	
Антитело	Титр (мг/л)
Химерное исходное антитело	23,00
SEQ ID NO:29+SEQ ID NO:35	24,67
SEQ ID NO:29+SEQ ID NO:37	41,67
SEQ ID NO:29+SEQ ID NO:39	29,67
SEQ ID NO:31+SEQ ID NO:35	26,00
SEQ ID NO:31+SEQ ID NO:37	27,33
SEQ ID NO:31+SEQ ID NO:39	35,33
SEQ ID NO:33+SEQ ID NO:35	44,00
SEQ ID NO:33+SEQ ID NO:37	30,33
SEQ ID NO:33+SEQ ID NO:39	37,33

[0168] Связывание гуманизированных антител можно оценить, например, в исследовании дозозависимого связывания методом ИФА или клеточного анализа связывания.

[0169] Пример 6 (возможное применение): уничтожение метастатических раковых клеток и лечение метастатического рака

[0170] Агрегаты клеток рака яичников человека (Creative BioArray, Ширли, Нью-Йорк, США) инокулировали в/б в двух группах (А и В) мышей prkdcscid (SCID) с дефицитом Т- и В-клеток, в частности, мышам линии NSG, доступным от Jackson Laboratories (Фармингтон, Коннектикут, США). Группа А являлась контрольной группой, в которой физиологический раствор вводили путем внутривенной инъекции, и в группе В любое из описанных моноклональных антител к AGE вводили в дозе 5 мкг/г/мышь путем внутривенной инъекции.

[0171] Через 80 дней после инокуляции раковых клеток мышей из групп А и В

подвергали макроскопическому и гистологическому обследованию. Мыши в группе В, получившие антитела, имели значительно меньше метастатических очагов, чем контрольные мыши в группе А.

[0172] Пример 6: Исследование введения моноклонального антитела к карбоксиметиллизину в условиях *in vivo*

[0173] Исследовали влияние антитела к карбоксиметиллизину на рост опухоли, метастатический потенциал и кахексию. Исследования в условиях *in vivo* проводили у мышей с использованием опухолевой модели рака молочной железы мышей. Возраст самок мышей линии BALB/c (BALB/cAnNCrl, Charles River) составлял одиннадцать недель в 1 день исследования.

[0174] Клетки рака молочной железы мышей 4T1 (ATCC CRL-2539) культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 2 мМ глутамина, 25 мкг/мл гентамицина, 100 единиц/мл натриевой соли пенициллина G и 100 мкг/мл сульфата стрептомицина. Опухолевые клетки поддерживали в колбах для тканевых культур в инкубаторе при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂/95% O₂.

[0175] Культивируемые клетки рака молочной железы затем имплантировали мышам. Клетки 4T1 собирали во время логарифмической фазы размножения и повторно суспендировали в фосфатно-солевом буфере (PBS) в концентрации 1×10⁶ клеток/мл в день имплантации. Опухоли инициировали путем подкожной имплантации 1×10⁵ клеток 4T1 (0,1 мл суспензии) в правый бок каждого испытуемого животного. Опухоли контролировали до достижения целевого диапазона объемов опухолей 80-120 мм³.

Объем опухоли определяли по формуле: объем опухоли=(ширина опухоли)²(длина опухоли)/2. Массу опухоли аппроксимировали, исходя из предположения, что 1 мм³ объема опухоли имеет массу 1 мг. Через тринадцать дней после имплантации, обозначенной как 1-й день исследования, мышей распределяли на четыре группы (n=15/группу), при этом индивидуальные объемы опухолей колебались от 108 до 126 мм³ и средний объем опухоли составлял 112 мм³. Четыре группы лечения представлены в таблице 8 ниже:

[0176]

Таблица 8: Группы лечения

Группа	Описание	Агент	Доза (мкг/г)
1	Контроль	Фосфатно-солевой буфер (PBS)	Неприменимо
2	Низкая доза	Моноклональное антитело к карбоксиметиллизину	5
3	Высокая доза	Моноклональное антитело к карбоксиметиллизину	10
4	Только наблюдение	Нет	Неприменимо

[0177] В качестве терапевтического агента использовали моноклональное антитело к карбоксиметиллизину. 250 мг моноклонального антитела к карбоксиметиллизину получили от R&D Systems (Миннеаполис, Миннесота, США). Растворы моноклонального антитела к карбоксиметиллизину для дозирования готовили в

концентрации 1 и 0,5 мг/мл в носителе (PBS) для получения активных дозировок 10 и 5 мкг/г, соответственно, в объеме дозирования 10 мл/кг. Растворы для дозирования хранили при 4°C в защищенном от света месте.

[0178] Все лекарственные препараты вводили внутривенно (в/в) два раза в сутки в течение 21 дня, за исключением 1 дня исследования, когда мышам вводили одну дозу. На 19 день исследования в/в дозу заменяли внутрибрюшинной (в/б) дозой для тех животных, которым из-за разрушения хвостовой вены не могли вводить внутривенные инъекции. Объем дозирования составил 0,200 мл на 20 г массы тела (10 мл/кг) и был скорректирован в соответствии с массой тела каждого отдельного животного.

[0179] Исследование продолжали в течение 23 дней. Опухоли измеряли с помощью штангенциркулей два раза в неделю. Животных взвешивали ежедневно на 1-5 день, затем два раза в неделю до завершения исследования. Мыши также находились под контролем для обнаружения любых побочных эффектов. Приемлемую токсичность определяли как среднюю потерю массы тела менее 20% во время исследования и не более 10% смертей, связанных с лечением. Эффективность лечения определяли с использованием данных, полученных в последний день исследования (23 день).

[0180] Способность антитела к карбоксиметиллизину ингибировать рост опухоли определяли путем сравнения медианы объема опухоли (MTV) для групп 1-3. Объем опухоли измеряли, как описано выше. Процент ингибирования роста опухоли (TGI, %) определяли как разницу между MTV контрольной группы (группа 1) и MTV группы, получавшей лекарственный препарат, выраженную в процентах от MTV контрольной группы. TGI (%) можно рассчитать по формуле: $TGI (\%) = (1 - MTV_{\text{лечение}} / MTV_{\text{контроль}}) \times 100$. На ФИГ. 3 представлен график изменения

нормированного объема опухоли в ходе исследования в условиях *in vivo* для изучения влияния антитела к AGE на рост опухоли, метастатический потенциал и кахексию.

[0181] Способность антитела к карбоксиметиллизину ингибировать метастазы рака определяли путем сравнения очагов рака легких для групп 1-3. Процент ингибирования (ингибирование, %) определяли как разность между средним количеством метастатических очагов контрольной группы и средним количеством метастатических очагов группы, получавшей лекарственный препарат, выраженную в процентах от среднего количества метастатических очагов контрольной группы. Ингибирование (%) может быть рассчитано по следующей формуле: $\text{Ингибирование} (\%) = (1 - \text{Среднее кол-во очагов}_{\text{лечение}} / \text{Среднее кол-во очагов}_{\text{контроль}}) \times 100$.

[0182] Способность антитела к карбоксиметиллизину ингибировать кахексию определяли путем сравнения массы ткани легких и массы икроножных мышц для групп 1-3. Значения массы тканей также нормировали к 100 г массы тела. На ФИГ. 4 представлен график изменения нормированной массы тела мышей в ходе исследования в условиях *in vivo* для изучения влияния антитела к AGE на рост опухоли, метастатический потенциал и кахексию.

[0183] Эффективность лечения также оценивали по частоте и величине регрессионных ответов, наблюдавшихся во время исследования. Лечение может вызвать частичную регрессию (PR) или полную регрессию (CR) опухоли у животного. При PR-ответе объем опухоли составлял 50% или менее от объема опухоли в 1 день для трех последовательных измерений в ходе исследования и был равен или превышал 13,5 мм³ для одного или более из этих трех измерений. При CR-ответе объем опухоли составлял менее 13,5 мм³ для трех последовательных измерений в ходе исследования.

[0184] Статистический анализ проводили с использованием Prism (GraphPad) для

Windows 6.07. Статистические анализы различий между средними объемами опухолей (MTV) двух групп на 23 день осуществляли с использованием U-теста Манна-Уитни. Сравнения метастатических очагов оценивали с использованием дисперсионного анализа и критерия Даннетта. Нормированные значения массы ткани сравнивали с использованием дисперсионного анализа. Двусторонние статистические анализы проводили при уровне значимости $P=0,05$. Результаты классифицировали как статистически значимые или статистически незначимые.

[0185] Результаты исследования приведены ниже в таблице 9.

[0186] Таблица 9: Результаты

Группа	MTV (мм ³)	TGI (%)	Очаги в легких	Ингибирование (%)	PR	CR	Нормированная масса икроножных мышц (мг)	Нормированная масса легких (мг)
1	1800	Нет данных	70,4	Нет данных	0	0	353,4/19,68	2799,4/292,98
2	1568	13%	60,3	14%	0	0	330,4/21,62	2388,9/179,75
3	1688	6%	49,0	30%	0	0	398,6/24,91	2191,6/214,90

[0187] Все схемы лечения приемлемо переносились без смертей, связанных с лечением. Единственным случаем смерти животного была вызванная метастазами смерть, которая не была связана с лечением. Анализ тенденции для значений TGI (%) указывал на достоверность ($P>0,05$, критерий Манна-Уитни) для группы 5 мкг/г (группа 2) и 10 мкг/г (группа 3). Анализ тенденции для ингибирования (%) указывал на достоверность ($P>0,05$, дисперсионный анализ и критерий Даннетта) для группы лечения 5 мкг/г. Ингибирование (%) было статистически достоверным ($P\leq 0,01$, дисперсионный анализ и критерий Даннетта) для группы лечения 10 мкг/г. Анализ тенденции для способности антитела к карбоксиметиллизину лечить кахецию указывал на достоверные отличия ($P>0,05$, дисперсионный анализ) на основании сравнения массы легких и икроножных мышц между группами лечения и контрольной группой. Результаты указывают на то, что введение моноклонального антитела к карбоксиметиллизину способно уменьшить метастазы рака.

[0188] Пример 7: Диагностика метастатического рака (возможное применение)

[0189] Пациентка с раком молочной железы имеет увеличенные лимфатические узлы. Онколог подозревает, что рак молочной железы образовал метастазы в ее лимфатических узлах. Онколог получает образец крови, а также биопсию из одного ее увеличенного лимфатического узла. Клетки из образца крови и биопсии исследуют для определения присутствия AGE-модифицированных раковых клеток с применением набора, содержащего флуоресцентномеченое антитело к AGE и контроль. Результаты диагностического теста указывают на присутствие циркулирующих AGE-модифицированных раковых клеток в крови пациентки, а также присутствие метастатических клеток рака молочной железы в лимфатических узлах. Второе окрашивание клеток для выявления поверхностного клеточного нуклеолина, известного маркера рака, как описано в патенте США №7541150 Miller et al., подтверждает присутствие раковых клеток.

[0190] СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[0191] 1. Публикация международной заявки на патент WO 2009/143411, Gruber (26.11.2009).

[0192] 2. Патент США № 5,702,704, Bucala (дата выдачи 30.12.1997).

[0193] 3. Патент США № 6,380,165, Al-Abed *et al.* (дата выдачи 30.04.2002).

[0194] 4. Патент США № 6,387,373, Wright *et al.* (дата выдачи 14.05.2002).

[0195] 5. Патент США № 4,217,344, Vanlerberghe *et al.* (дата выдачи 12.08.1980).

[0196] 6. Патент США № 4,917,951, Wallach (дата выдачи 17.04.1990).

[0197] 7. Патент США № 4,911,928, Wallach (дата выдачи 27.05.1990).

[0198] 8. Заявка на патент США № US 2010/226932, Smith *et al.* (09.09.2010).

5 [0199] 9. Ando K, *et al.*, "Membrane Proteins of Human Erythrocytes Are Modified by Advanced Glycation End Products During Aging in the Circulation," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 258, 123-27 (1999).

[0200] 10. Lindsey JB, *et al.*, "Receptor For Advanced Glycation End-Products (RAGE) and soluble RAGE (sRAGE): Cardiovascular Implications," *Diabetes Vascular Disease Research*,
10 Vol. 6(1), 7-14, (2009).

[0201] 11. Bierhaus A, "AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept," *Cardiovasc Res*, Vol. 37(3), 586-600 (1998).

[0202] 12. Meuter A., *et al.* "Markers of cellular senescence are elevated in murine blastocysts cultured *in vitro*: molecular consequences of culture in atmospheric oxygen" *J Assist Reprod*
15 *Genet.* 2014 Aug 10. [предпечатная электронная публикация].

[0203] 13. Baker, D.J. *et al.*, "Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders", *Nature*, vol. 479, pp. 232-236, (2011).

[0204] 14. Jana Hadrabová, *et al.* "Chicken immunoglobulins for prophylaxis: Effect of inhaled antibodies on inflammatory parameters in rat airways" *Journal of Applied Biomedicine* (в печати;
20 доступно онлайн 05.05.2014).

[0205] 15. Vlassara, H. *et al.*, "High-affinity-receptor-mediated Uptake and Degradation of Glucose-modified Proteins: A Potential Mechanism for the Removal of Senescent Macromolecules", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 82, 5588, 5591 (1985).

[0206] 16. Roll, P. *et al.*, "Anti-CD20 Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis", *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 58, No. 6, 1566-1575 (2008).

[0207] 17. Kajstura, J. *et al.*, "Myocyte Turnover in the Aging Human Heart", *Circ. Res.*, Vol. 107(11), 1374-86, (2010).

[0208] 18. de Groot, K. *et al.*, "Vascular Endothelial Damage and Repair in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis", *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 56(11), 3847, 3847
30 (2007).

[0209] 19. Manesso, E. *et al.*, "Dynamics of β -Cell Turnover: Evidence for β -Cell Turnover and Regeneration from Sources of β -Cells other than β -cell Replication in the HIP Rat", *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, Vol. 297, E323, E324 (2009).

[0210] 20. Kirstein, M. *et al.*, "Receptor-specific Induction of Insulin-like Growth Factor I in
35 Human Monocytes by Advanced Glycosylation End Product-modified Proteins", *J. Clin. Invest.*, Vol. 90, 439, 439-440 (1992).

[0211] 21. Murphy, J. F., "Trends in cancer immunotherapy", *Clinical Medical Insights: Oncology*, Vol. 14(4), 67-80 (2010).

[0212] 22. Virella, G. *et al.*, "Autoimmune Response to Advanced Glycosylation End-Products of Human LDL", *Journal of Lipid Research*, Vol. 44, 487-493 (2003).

[0213] 23. Ameli, S. *et al.*, "Effect of Immunization With Homologous LDL and Oxidized LDL on Early Atherosclerosis in Hypercholesterolemic Rabbits", *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, Vol. 16, 1074 (1996).

[0214] 24. "Sarcopenia", доступно онлайн на en.wikipedia.org/wiki/Sarcopenia (14.11.2014).

45 [0215] 25. "What is sarcopenia?", доступно онлайн на www.iofbonehealth.org/what-sarcopenia (2014).

[0216] 26. Blahd, W., "Sarcopenia with aging", доступно онлайн на www.webmd.com/healthy-aging/sarcopenia-with-aging (03.08.2014).

[0217] 27. "Keyhole limpet hemocyanin", доступно онлайн на en.wikipedia.org/wiki/Keyhole_limpet_hemocyanin (18.04.2014).

[0218] 28. "CML-BSA Product Data Sheet", доступно онлайн на www.cellbiolabs.com/sites/default/files/STA-314-cml-bsa.pdf (2010).

5 [0219] 29. "CML (N-epsilon-(Carboxymethyl)Lysine) Assays and Reagents", доступно онлайн на www.cellbiolabs.com/cml-assays (доступ был получен 15.12.2014).

[0220] 30. Cruz-Jentoft, A. J. *et al.*, "Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis", *Age and Ageing*, Vol. 39, pp. 412-423 (13.04.2010).

[0221] 31. Rolland, Y. *et al.*, "Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences
10 and future perspectives", *J. Nutr. Health Aging*, Vol. 12(7), pp. 433-450 (2008).

[0222] 32. Mera, K. *et al.*, "An autoantibody against N^ε-(carboxyethyl)lysine (CEL): Possible involvement in the removal of CEL-modified proteins by macrophages", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 407, pp. 420-425 (12.03.2011).

15 [0223] 33. Reddy, S. *et al.*, "N^ε-(carboxymethyl)lysine is a dominant advanced glycation end product (AGE) antigen in tissue proteins", *Biochemistry*, Vol. 34, pp. 10872-10878 (01.08.1995).

[0224] 34. Naylor, R. M. *et al.*, "Senescent cells: a novel therapeutic target for aging and age-related diseases", *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 93(1), pp.105-116 (05.12.2012).

[0225] 35. Katcher, H. L., "Studies that shed new light on aging", *Biochemistry (Moscow)*,
20 Vol. 78(9), pp. 1061-1070 (2013).

[0226] 36. Ahmed, E. K. *et al.*, "Protein Modification and Replicative Senescence of WI-38 Human Embryonic Fibroblasts", *Aging Cells*, Vol. 9, 252, 260 (2010).

[0227] 37. Vlassara, H. *et al.*, "Advanced Glycosylation Endproducts on Erythrocyte Cell Surface Induce Receptor-Mediated Phagocytosis by Macrophages", *J. Exp. Med.*, Vol. 166, 539,
25 545 (1987).

[0228] 38. Fielding, R. A., *et al.*, "Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences", *Journal of the American Medical Directors Association*, Vol. 12(4), pp. 249-256 (Май 2011).

[0229] 39. Maass, D. R. *et al.*, "Alpaca (*Lama pacos*) as a convenient source of recombinant camelid heavy chain antibodies (VHHs)", *Journal of Immunological Methods*, Vol. 324, No. 1-2,
30 pp. 13-25 (31.07.2007).

[0230] 40. Strietzel, C.J. *et al.*, "*in vitro* functional characterization of feline IgGs", *Veterinary Immunology and Immunopathology*, Vol. 158, pp. 214-223 (2014).

[0231] 41. Patel, M. *et al.*, "Sequence of the dog immunoglobulin alpha and epsilon constant
35 region genes", *Immunogenetics*, Vol. 41, pp. 282-286 (1995).

[0232] 42. Wagner, B. *et al.*, "The complete map of the Ig heavy chain constant gene region reveals evidence for seven IgG isotypes and for IgD in the horse", *The Journal of Immunology*, Vol. 173, pp. 3230-3242 (2004).

[0233] 43. Hamers-Casterman, C. *et al.*, "Naturally occurring antibodies devoid of light chains",
40 *Nature*, Vol. 363, pp. 446-448 (03.06.1993).

[0234] 44. De Genst, E. *et al.*, "Antibody repertoire development in camelids", *Developmental & Comparative Immunology*, Vol. 30, pp. 187-198 (доступно онлайн 11.07.2005).

[0235] 45. Griffin, L.M. *et al.*, "Analysis of heavy and light chain sequences of conventional camelid antibodies from *Camelus dromedarius* and *Camelus bactrianus* species", *Journal of Immunological Methods*, Vol. 405, pp. 35-46 (доступно онлайн 18.01.2014).

45 [0236] 46. Nguyen, V.K. *et al.*, "Camel heavy-chain antibodies: diverse germline V_HH and specific mechanisms enlarge the antigen-binding repertoire", *The European Molecular Biology Organization Journal*, Vol. 19, No. 5, pp. 921-930 (2000).

47. Muyldermans, S. *et al.*, "Sequence and structure of V_H domain from naturally occurring camel heavy chain immunoglobulins lacking light chains", Protein Engineering, Vol. 7, No. 9, pp. 1129-1135 (1994).

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

5

<110> ГРУБЕР, Льюис, С.

<120> СПОСОБ И КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА, УНИЧТОЖЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ РАКОВЫХ КЛЕТ

<130> SIW01-013-WO

<160> 66

<210> 1

10

<211> 463

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Модифицированная тяжелая цепь иммуноглобулина G1 Homo sapiens

15

<400> 1

Met Asn Leu Leu Leu Ile Leu Thr Phe Val Ala Ala Ala Val Ala Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

20

Val Lys Leu Ala Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Leu Phe Thr Thr Tyr Trp

35 40 45

Met His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

50 55 60

Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn Ala Arg Phe Lys

25

65 70 75 80

Ser Glu Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met

85 90 95

Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Ala Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

100 105 110

30

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

115 120 125

Val Thr Val Ser Val Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

130 135 140

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

35

145 150 155 160

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

165 170 175

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

180 185 190

40

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

195 200 205

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

210 215 220

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

45

225 230 235 240

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

245 250 255

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

	260		265		270
	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu				
	275		280		285
	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys				
5	290		295		300
	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser				
	305		310		315
	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys				
		325		330	
10	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile				
		340		345	
	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro				
		355		360	
	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu				
15	370		375		380
	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn				
	385		390		395
	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser				
		405		410	
20	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg				
		420		425	
	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu				
		435		440	
	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys				
25	450		455		460
	<210> 2				
	<211> 118				
	<212> Белок				
	<213> Mus musculus				
30	<400> 2				
	Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala				
	1	5		10	15
	Ser Val Lys Leu Ala Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Leu Phe Thr Thr Tyr				
		20		25	30
35	Trp Met His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile				
		35		40	45
	Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn Ala Arg Phe				
		50		55	60
	Lys Ser Glu Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr				
40	65		70		75
	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Ala Ser Ala Val Tyr Tyr Cys				
		85		90	95
	Ala Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr				
		100		105	110
45	Leu Val Thr Val Ser Val				
	115				
	<210> 3				
	<211> 234				

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Модифицированная легкая каппа-цепь иммуноглобулина G1 Homo sapiens

5 <400> 3

Met Asn Leu Leu Leu Ile Leu Thr Phe Val Ala Ala Ala Val Ala Asp
1 5 10 15

Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp
20 25 30

10 Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser Leu Val Asn Ser Asn
35 40 45

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

15 Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
85 90 95

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

20 His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

25 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

30 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

35 225 230

<210> 4

<211> 113

<212> Белок

<213> Mus musculus

40 <400> 4

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

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

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

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

RU 2 728 964 C2

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 Leu Gly Leu Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95
5 Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg
<210> 5
<211> 327
10 <212> Бeлoк
<213> Equus caballus
<400> 5
Ala Ser Thr Thr Ala Pro Lys Val Phe Pro Leu Ala Ser His Ser Ala
1 5 10 15
15 Ala Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala Leu Gly Cys Leu Val Ser Ser 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 Ser Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
20 50 55 60
Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ala Ser Ser Leu Lys Ser Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
25 Lys Ile Val Ile Lys Glu Cys Asn Gly Gly Cys Pro Ala Glu Cys Leu
100 105 110
Gln Val Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val
115 120 125
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Thr Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
30 130 135 140
Gly His Asp Phe Pro Asp Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
145 150 155 160
Glu Thr His Thr Ala Thr Thr Glu Pro Lys Gln Glu Gln Phe Asn Ser
165 170 175
35 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gln His Lys Asp Trp Leu
180 185 190
Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala
195 200 205
Pro Val Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Thr Gly Gln Pro Arg Glu Pro
40 210 215 220
Gln Val Tyr Val Leu Ala Pro His Arg Asp Glu Leu Ser Lys Asn Lys
225 230 235 240
Val Ser Val Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe Tyr Pro Thr Asp Ile Asp
245 250 255
45 Ile Glu Trp Lys Ser Asn Gly Gln Pro Glu Pro Glu Thr Lys Tyr Ser
260 265 270
Thr Thr Pro Ala Gln Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Glu Thr Asn Arg Trp Gln Gln Gly Thr Thr Phe Thr
 290 295 300
 Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Glu Lys Ser
 305 310 315 320
 5 Val Ser Lys Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 6
 <211> 415
 <212> Белок
 10 <213> Equus caballus
 <400> 6
 Ser Leu Glu Asp Thr Ala Val Ile Pro Leu Phe Ser Glu Cys Lys Ala
 1 5 10 15
 Pro Lys Glu Asp Asp Val Val Ser Leu Ala Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 15 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Gln Val Thr Trp Glu Pro Glu Met Gln Asn Gln
 35 40 45
 Lys Pro Trp Thr Phe Pro Ala Met Lys Lys Gly Gln Glu Tyr Ile His
 50 55 60
 20 Val Phe Ser Leu Thr Thr Trp Trp Lys Pro Gly Ser His Ser Cys Thr
 65 70 75 80
 Val His His Lys Ala Ser Ser Phe Arg Lys Lys Met Thr Phe Gln Glu
 85 90 95
 Pro Ala Ser Trp Ala Pro Gln Arg Thr Ser Ala Leu Pro Val Thr Ser
 25 100 105 110
 Lys Glu Pro Thr Pro Ala Pro Thr Thr Leu Arg Lys Ser Glu Pro Ser
 115 120 125
 Thr Arg His Thr Gln Pro Glu Thr Gln Lys Pro Arg Ile Pro Val Asp
 130 135 140
 30 Thr Pro Leu Lys Glu Cys Gln Ser His Thr His Pro Pro Ser Ile Tyr
 145 150 155 160
 Leu Leu His Pro Pro Leu Gln Gly Leu Trp Leu Lys Gly Glu Ala Thr
 165 170 175
 Phe Thr Cys Leu Val Val Gly Asp Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Ser
 35 180 185 190
 Trp Glu Leu Ser Glu Arg Ser Asn Gly Met Phe Val Glu Ser Gly Pro
 195 200 205
 Leu Glu Lys His Thr Asn Gly Ser Gln Ser Arg Ser Ser Arg Leu Ala
 210 215 220
 40 Leu Pro Arg Ser Ser Trp Ala Met Gly Thr Ser Val Thr Cys Lys Leu
 225 230 235 240
 Ser Tyr Pro Asn Leu Leu Ser Ser Met Glu Val Val Gly Leu Lys Glu
 245 250 255
 His Ala Ala Ser Ala Pro Arg Ser Leu Thr Val His Ala Leu Thr Thr
 45 260 265 270
 Pro Gly Leu Asn Ala Ser Pro Gly Ala Thr Ser Trp Leu Gln Cys Lys
 275 280 285
 Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Trp Leu Glu Gly

RU 2728964 C2

	290		295		300	
	Gln Arg Glu Val Asp Pro Ser Trp Phe Ala Thr Ala Arg Pro Thr Ala					
	305		310		315	320
	Gln Pro Gly Asn Thr Thr Phe Gln Thr Trp Ser Ile Leu Leu Val Pro					
5		325		330		335
	Thr Ile Pro Gly Pro Pro Thr Ala Thr Tyr Thr Cys Val Val Gly His					
		340		345		350
	Glu Ala Ser Arg Gln Leu Leu Asn Thr Ser Trp Ser Leu Asp Thr Gly					
		355		360		365
10	Gly Leu Ala Met Thr Pro Glu Ser Lys Asp Glu Asn Ser Asp Asp Tyr					
		370		375		380
	Ala Asp Leu Asp Asp Ala Gly Ser Leu Trp Leu Thr Phe Met Ala Leu					
	385		390		395	400
	Phe Leu Ile Thr Leu Leu Tyr Ser Gly Phe Val Thr Phe Ile Lys					
15		405		410		415
	<210> 7					
	<211> 334					
	<212> Белок					
	<213> Canis familiaris					
20	<400> 7					
	Ser Lys Thr Ser Pro Ser Val Phe Pro Leu Ser Leu Cys His Gln Glu					
	1	5		10		15
	Ser Glu Gly Tyr Val Val Ile Gly Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe Pro					
		20		25		30
25	Pro Glu Pro Val Asn Val Thr Trp Asn Ala Gly Lys Asp Ser Thr Ser					
		35		40		45
	Val Lys Asn Phe Pro Pro Met Lys Ala Ala Thr Gly Ser Leu Tyr Thr					
	50		55		60	
	Met Ser Ser Gln Leu Thr Leu Pro Ala Ala Gln Cys Pro Asp Asp Ser					
30	65		70		75	80
	Ser Val Lys Cys Gln Val Gln His Ala Ser Ser Pro Ser Lys Ala Val					
		85		90		95
	Ser Val Pro Cys Lys Asp Asn Ser His Pro Cys His Pro Cys Pro Ser					
		100		105		110
35	Cys Asn Glu Pro Arg Leu Ser Leu Gln Lys Pro Ala Leu Glu Asp Leu					
		115		120		125
	Leu Leu Gly Ser Asn Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Ser Gly Leu Lys					
		130		135		140
	Asp Pro Lys Gly Ala Thr Phe Thr Trp Asn Pro Ser Lys Gly Lys Glu					
40	145		150		155	160
	Pro Ile Gln Lys Asn Pro Glu Arg Asp Ser Cys Gly Cys Tyr Ser Val					
		165		170		175
	Ser Ser Val Leu Pro Gly Cys Ala Asp Pro Trp Asn His Gly Asp Thr					
		180		185		190
45	Phe Ser Cys Thr Ala Thr His Pro Glu Ser Lys Ser Pro Ile Thr Val					
		195		200		205
	Ser Ile Thr Lys Thr Thr Glu His Ile Pro Pro Gln Val His Leu Leu					
		210		215		220

RU 2728964 C2

Pro Pro Pro Ser Glu Glu Leu Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr
 225 230 235 240
 Cys Leu Val Arg Gly Phe Lys Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu
 245 250 255
 5 Gln Gly Thr Gln Glu Leu Pro Gln Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Glu Pro
 260 265 270
 Leu Lys Glu Pro Asp Gln Thr Asn Met Phe Ala Val Thr Ser Met Leu
 275 280 285
 Arg Val Thr Ala Glu Asp Trp Lys Gln Gly Glu Lys Phe Ser Cys Met
 10 290 295 300
 Val Gly His Glu Ala Leu Pro Met Ser Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp
 305 310 315 320
 Arg Leu Ala Gly Lys Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val
 325 330
 15 <210> 8
 <211> 426
 <212> Белок
 <213> Canis familiaris
 <400> 8
 20 Thr Ser Gln Asp Leu Ser Val Phe Pro Leu Ala Ser Cys Cys Lys Asp
 1 5 10 15
 Asn Ile Ala Ser Thr Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Leu Pro Met Ser Thr Thr Val Thr Trp Asp Thr Gly Ser Leu Asn Lys
 25 35 40 45
 Asn Val Thr Thr Phe Pro Thr Thr Phe His Glu Thr Tyr Gly Leu His
 50 55 60
 Ser Ile Val Ser Gln Val Thr Ala Ser Gly Lys Trp Ala Lys Gln Arg
 65 70 75 80
 30 Phe Thr Cys Ser Val Ala His Ala Glu Ser Thr Ala Ile Asn Lys Thr
 85 90 95
 Phe Ser Ala Cys Ala Leu Asn Phe Ile Pro Pro Thr Val Lys Leu Phe
 100 105 110
 His Ser Ser Cys Asn Pro Val Gly Asp Thr His Thr Thr Ile Gln Leu
 35 115 120 125
 Leu Cys Leu Ile Ser Gly Tyr Val Pro Gly Asp Met Glu Val Ile Trp
 130 135 140
 Leu Val Asp Gly Gln Lys Ala Thr Asn Ile Phe Pro Tyr Thr Ala Pro
 145 150 155 160
 40 Gly Thr Lys Glu Gly Asn Val Thr Ser Thr His Ser Glu Leu Asn Ile
 165 170 175
 Thr Gln Gly Glu Trp Val Ser Gln Lys Thr Tyr Thr Cys Gln Val Thr
 180 185 190
 Tyr Gln Gly Phe Thr Phe Lys Asp Glu Ala Arg Lys Cys Ser Glu Ser
 45 195 200 205
 Asp Pro Arg Gly Val Thr Ser Tyr Leu Ser Pro Pro Ser Pro Leu Asp
 210 215 220
 Leu Tyr Val His Lys Ala Pro Lys Ile Thr Cys Leu Val Val Asp Leu

RU 2728964 C2

	225		230		235		240									
	Ala	Thr	Met	Glu	Gly	Met	Asn	Leu	Thr	Trp	Tyr	Arg	Glu	Ser	Lys	Glu
				245						250					255	
	Pro	Val	Asn	Pro	Gly	Pro	Leu	Asn	Lys	Lys	Asp	His	Phe	Asn	Gly	Thr
5			260						265						270	
	Ile	Thr	Val	Thr	Ser	Thr	Leu	Pro	Val	Asn	Thr	Asn	Asp	Trp	Ile	Glu
			275						280					285		
	Gly	Glu	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Arg	Val	Thr	His	Pro	His	Leu	Pro	Lys	Asp
			290						295					300		
10	Ile	Val	Arg	Ser	Ile	Ala	Lys	Ala	Pro	Gly	Lys	Arg	Ala	Pro	Pro	Asp
	305					310					315					320
	Val	Tyr	Leu	Phe	Leu	Pro	Pro	Glu	Glu	Glu	Gln	Gly	Thr	Lys	Asp	Arg
					325					330					335	
	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Leu	Ile	Gln	Asn	Phe	Phe	Pro	Ala	Asp	Ile	Ser
15			340						345					350		
	Val	Gln	Trp	Leu	Arg	Asn	Asp	Ser	Pro	Ile	Gln	Thr	Asp	Gln	Tyr	Thr
			355						360					365		
	Thr	Thr	Gly	Pro	His	Lys	Val	Ser	Gly	Ser	Arg	Pro	Ala	Phe	Phe	Ile
			370						375					380		
20	Phe	Ser	Arg	Leu	Glu	Val	Ser	Arg	Val	Asp	Trp	Glu	Gln	Lys	Asn	Lys
	385					390					395					400
	Phe	Thr	Cys	Gln	Val	Val	His	Glu	Ala	Leu	Ser	Gly	Ser	Arg	Ile	Leu
					405					410					415	
	Gln	Lys	Trp	Val	Ser	Lys	Thr	Pro	Gly	Lys						
25			420						425							
	<210>	9														
	<211>	335														
	<212>	Белок														
	<213>	Felis catus														
30	<400>	9														
	Ala	Ser	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Cys	Gly
	1				5					10					15	
	Thr	Thr	Ser	Gly	Ala	Thr	Val	Ala	Leu	Ala	Cys	Leu	Val	Leu	Gly	Tyr
			20						25					30		
35	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	Ser	Val	Leu	Gln	Ala	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
			50						55					60		
	Leu	Ser	Ser	Met	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Arg	Trp	Leu	Ser	Asp	Thr
40	65					70					75					80
	Phe	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Arg	Pro	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
					85					90					95	
	Thr	Val	Pro	Lys	Thr	Ala	Ser	Thr	Ile	Glu	Ser	Lys	Thr	Gly	Glu	Gly
			100						105					110		
45	Pro	Lys	Cys	Pro	Val	Pro	Glu	Ile	Pro	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile
			115						120					125		
	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Ser	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
			130						135					140		

RU 2 728 964 C2

	Val	Thr	Cys	Leu	Val	Val	Asp	Leu	Gly	Pro	Asp	Asp	Ser	Asn	Val	Gln
	145					150					155					160
	Ile	Thr	Trp	Phe	Val	Asp	Asn	Thr	Glu	Met	His	Thr	Ala	Lys	Thr	Arg
					165					170						175
5	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu
					180					185					190	
	Pro	Ile	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Lys	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Lys
					195				200				205			
	Val	Asn	Ser	Lys	Ser	Leu	Pro	Ser	Ala	Met	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys
10		210					215					220				
	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	His	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Thr
	225					230					235					240
	Gln	Glu	Glu	Leu	Ser	Glu	Asn	Lys	Val	Ser	Val	Thr	Cys	Leu	Ile	Lys
					245					250						255
15	Gly	Phe	His	Pro	Pro	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ile	Thr	Gly	Gln
					260				265						270	
	Pro	Glu	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Gln	Thr	Thr	Pro	Pro	Gln	Leu	Asp	Ser
					275				280					285		
	Asp	Gly	Thr	Tyr	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Ser	Val	Asp	Arg	Ser	His
20		290					295					300				
	Trp	Gln	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Thr	Cys	Ser	Val	Ser	His	Glu	Ala	Leu
	305					310					315					320
	His	Ser	His	His	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Lys	
					325					330					335	
25	<210>	10														
	<211>	96														
	<212>	Белок														
	<213>	Camelus dromedarius														
	<400>	10														
30	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		
	Asp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Arg	Glu	Arg	Glu	Gly	Val
35			35				40						45			
	Ala	Ala	Ile	Asn	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
			50				55					60				
	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Gln	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr
	65					70					75					80
40	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
					85					90					95	
	<210>	11														
	<211>	96														
	<212>	Белок														
45	<213>	Camelus dromedarius														
	<400>	11														
	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
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
5 Ser Thr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
10 85 90 95
<210> 12
<211> 1434
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
15 <220>
<223> Тяжелая цепь IgG2b мыши к AGE
<400> 12
atggacccca agggcagcct gagctggaga atcctgctgt tcctgagcct ggccttcgag 60
ctgagctacg gccaggtgca gctgctgcag ccaggtgccg agctcgtgaa acctggcgcc 120
20 tctgtgaagc tggcctgcaa ggcttccggc tacctgttca ccacctactg gatgcactgg 180
ctgaagcaga ggccaggcca gggcctggaa tggatcgggc agatctcccc caccaacggc 240
agagcctact acaacgcccc gttcaagtcc gagggcaccc tgaccgtgga caagtcctcc 300
aacaccgcct acatgcagct gtcctccctg acctctgagg cctccgccgt gtactactgc 360
gccagagctt acgggcaacta cgagttcgcc tactggggcc agggcaccct cgtgacagtg 420
25 tctgtggcta agaccacccc tccctccgtg taccctctgg ctcttggtg tggcgacacc 480
accggatcct ctgtgaccct gggctgcctc gtgaagggct acttccctga gtccgtgacc 540
gtgacctgga actccggctc cctgtcctcc tccgtgcaca ctttccagc cctgctgcag 600
tccggcctgt acaccatgtc ctccagcgtg acagtgccct cctccacctg gccttcccag 660
accgtgacat gctctgtggc ccaccctgcc tcttccacca ccgtggacaa gaagctggaa 720
30 cctccgggcc ccatctccac catcaaccct tgccctccct gcaaagaatg ccacaagtgc 780
cctgccccca acctggaagg cggcccttcc gtgttcatct tcccaccaa catcaaggac 840
gtgctgatga tctccctgac ccccaaagtg acctgcgtgg tgggtggacgt gtccgaggac 900
gacctgacg tgcagatcag ttggttcgtg aacaacgtgg aagtgcacac cgcccagacc 960
cagacacaca gagaggacta caacagcacc atcagagtgg tgtctaccct gcccatccag 1020
35 caccaggact ggatgtccgg caaagaattc aagtgcaaag tgaacaacaa ggacctgccc 1080
agccccatcg agcggaccat ctccaagatc aagggcctcg tgcgggctcc ccaggtgtac 1140
attctgcctc caccagccga gcagctgtcc cggaaggatg tgtctctgac atgtctggtc 1200
gtgggcttca accccggcga catctccgtg gaatggacct ccaacggcca caccgaggaa 1260
aactacaagg acaccgcccc tgtgctggac tccgacggct cctacttcat ctactccaag 1320
40 ctgaacatga agacctcaa gtgggaaaaa accgactcct tctcctgcaa cgtgcggcac 1380
gagggcctga agaactacta cctgaagaaa accatctccc ggtcccccg ctag 1434
<210> 13
<211> 1416
<212> ДНК
45 <213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Химерная тяжелая цепь антитела IgG1 человека к AGE
<400> 13

	atggacccca agggcagcct gagctggaga atcctgctgt tcctgagcct ggccttcgag	60
	ctgagctacg gccaggtgca gctgctgcag ccaggtgccg agctcgtgaa acctggcgcc	120
	tctgtgaagc tggcctgcaa ggcttccggc tacctgttca ccacctactg gatgcactgg	180
	ctgaagcaga ggccaggcca gggcctggaa tggatcggcg agatctcccc caccaacggc	240
5	agagcctact acaacgcccg gttcaagtcc gaggccaccc tgaccgtgga caagtcctcc	300
	aacaccgcct acatgcagct gtccctccctg acctctgagg cctccgccgt gtactactgc	360
	gccagagctt acggcaacta cgagttcgcc tactggggcc agggcaccct cgtgacagtg	420
	tctgtggcta gcaccaaggg cccagcgtg ttccctctgg ccccagcag caagagcacc	480
	agcggcggaa ccgccgccct gggctgcctg gtgaaggact acttccccga gcccgtgacc	540
10	gtgtccctgga acagcggcgc tctgaccagc ggagtgcaca ccttccctgc cgtgctgcag	600
	agcagcggcc tgtactccct gagcagcgtg gtgaccgtgc ccagcagcag cctgggcacc	660
	cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag ccctccaaca ccaaggtgga caagaaggtg	720
	gagcctaaga gctgcgacaa gaccacaccc tgccctccct gccccgcccc cgagctgctg	780
	ggcggaccca gcgtgttcct gttccctccc aagcccaagg acaccctgat gatcagccgc	840
15	acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac gtgagccacg aggaccccga ggtgaagttc	900
	aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaaga ccaagcctcg ggaggagcag	960
	tacaactcca cctaccgcgt ggtgagcgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac	1020
	ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgagcaac aaggccctgc ccgctcccat cgagaagacc	1080
	atcagcaagg ccaagggccca gccccgggag cctcaggtgt acaccctgcc ccccagccgc	1140
20	gacgagctga ccaagaacca ggtgagcctg acctgcctgg tgaagggctt ctaccctcc	1200
	gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcctgaga acaactacaa gaccaccct	1260
	cccgtgctgg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc	1320
	cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac	1380
	tacaccacaga agagcctgag cctgagcccc ggatag	1416
25	<210> 14	
	<211> 720	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
30	<223> Легкая каппа-цепь мышиноного антитела к AGE	
	<400> 14	
	atggagaccg acaccctgct gctctgggtg ctgctgctct gggtgcccgg ctccaccgga	60
	gacgtcgtga tgaccacagac ccctctgtcc ctgcctgtgt ctctgggcga ccaggcctcc	120
	atctcctgcc ggtctagaca gtccctcgtg aactccaacg gcaacacctt cctgcagtgg	180
35	tatctgcaga agccccggcca gtcccccaag ctgctgatct acaaggtgtc cctgcggttc	240
	tccggcgtgc ccgacagatt ttccggctct ggctctggca ccgacttcac cctgaagatc	300
	tcccgggtgg aagccgagga cctgggcctg tacttctgca gccagtccac ccacgtgccc	360
	cctacatttg gcggaggcac caagctggaa atcaaacggg cagatgctgc accaactgta	420
	tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc	480
40	ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga	540
	caaaatggcg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg	600
	agcagcacc ctcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag	660
	gccactcaca agacatcaac ttcacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttga	720
	<210> 15	
45	<211> 720	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	

<223> Химерная легкая каппа-цепь антитела человека к AGE

<400> 15

```

atggagaccg acaccctgct gctctgggtg ctgctgctct gggtgcccgg ctccaccgga      60
gacgtcgtga tgaccacagac ccctctgtcc ctgcctgtgt ctctgggcga ccaggcctcc      120
5 atctcctgcc ggtctagaca gtccctcgtg aactccaacg gcaacacctt cctgcagtgg      180
tatctgcaga agcccggcca gtcccccagg ctgctgatct acaagggtgtc cctgcgggttc      240
tccggcgtgc ccgacagatt ttccggctct ggctctggca ccgacttcac cctgaagatc      300
tcccgggtgg aagccgagga cctgggcctg tacttctgca gccagtccac ccacgtgccc      360
cctacatttg gcggaggcac caagctggaa atcaagcgga ccgtggccgc cccagcgtg      420
10 ttcatcttcc ctcccagcga cgagcagctg aagtctggca ccgccagcgt ggtgtgcctg      480
ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag      540
agcggcaaca gccaggagag cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctacagcctg      600
agcagcaccg tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaagggtgta cgctgcgag      660
gtgacccacc agggactgtc tagccccgtg accaagagct tcaaccgggg cgagtgtctaa      720

```

<210> 16

<211> 477

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

20 <223> Тяжелая цепь мышинового антитела IgG2b к AGE

<400> 16

```

Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser
1          5          10          15
Leu Ala Phe Glu Leu Ser Tyr Gly Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly
25          20          25          30
Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ala Cys Lys Ala
35          40          45
Ser Gly Tyr Leu Phe Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Leu Lys Gln Arg
50          55          60
30 Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly
65          70          75          80
Arg Ala Tyr Tyr Asn Ala Arg Phe Lys Ser Glu Ala Thr Leu Thr Val
85          90          95
Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser
35          100          105          110
Glu Ala Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Glu
115          120          125
Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Val Ala Lys
130          135          140
40 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Cys Gly Asp Thr
145          150          155          160
Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
165          170          175
Glu Ser Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Ser Val
45          180          185          190
His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Met Ser Ser
195          200          205
Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys

```

RU 2 728 964 C2

	210		215		220												
	Ser	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Lys	Lys	Leu	Glu	
	225					230					235					240	
	Pro	Ser	Gly	Pro	Ile	Ser	Thr	Ile	Asn	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Glu	
5					245					250					255		
	Cys	His	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Glu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	
				260					265					270			
	Ile	Phe	Pro	Pro	Asn	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Thr	Pro	
				275					280					285			
10	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	
	290					295					300						
	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	
	305				310					315					320		
	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Ile	Arg	Val	Val	Ser	Thr	
15				325					330					335			
	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	
				340					345					350			
	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ser	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	
			355			360					365						
20	Lys	Ile	Lys	Gly	Leu	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Ile	Leu	Pro	Pro	
	370					375					380						
	Pro	Ala	Glu	Gln	Leu	Ser	Arg	Lys	Asp	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	
	385				390					395					400		
	Val	Gly	Phe	Asn	Pro	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Glu	Trp	Thr	Ser	Asn	Gly	
25				405					410					415			
	His	Thr	Glu	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asp	Thr	Ala	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	
				420					425					430			
	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Met	Lys	Thr	Ser	Lys	Trp	
			435			440					445						
30	Glu	Lys	Thr	Asp	Ser	Phe	Ser	Cys	Asn	Val	Arg	His	Glu	Gly	Leu	Lys	
	450					455					460						
	Asn	Tyr	Tyr	Leu	Lys	Lys	Thr	Ile	Ser	Arg	Ser	Pro	Gly				
	465			470					475								
	<210>	17															
35	<211>	471															
	<212>	Белок															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
	<223>	Химерная тяжелая цепь IgG1 человека к AGE															
40	<400>	17															
	Met	Asp	Pro	Lys	Gly	Ser	Leu	Ser	Trp	Arg	Ile	Leu	Leu	Phe	Leu	Ser	
	1			5					10					15			
	Leu	Ala	Phe	Glu	Leu	Ser	Tyr	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Leu	Gln	Pro	Gly	
				20					25					30			
45	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Leu	Ala	Cys	Lys	Ala	
		35				40					45						
	Ser	Gly	Tyr	Leu	Phe	Thr	Thr	Tyr	Trp	Met	His	Trp	Leu	Lys	Gln	Arg	
	50					55					60						

RU 2728964 C2

	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Glu	Ile	Ser	Pro	Thr	Asn	Gly
	65					70				75						80
	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Asn	Ala	Arg	Phe	Lys	Ser	Glu	Ala	Thr	Leu	Thr	Val
					85				90						95	
5	Asp	Lys	Ser	Ser	Asn	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser
					100				105					110		
	Glu	Ala	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ala	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Glu
					115				120					125		
	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Val	Ala	Ser
10					130				135					140		
	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr
	145					150					155					160
	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro
					165					170					175	
15	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val
					180					185					190	
	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser
					195					200					205	
	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile
20					210					215				220		
	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val
	225					230					235					240
	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala
					245					250					255	
25	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro
					260					265					270	
	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val
					275					280					285	
	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val
30					290					295				300		
	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln
	305					310					315					320
	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln
					325						330				335	
35	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala
					340					345					350	
	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro
					355					360				365		
	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr
40					370					375				380		
	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser
	385					390					395					400
	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr
					405						410				415	
45	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr
					420					425				430		
	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe
					435					440				445		

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470

5 <210> 18
<211> 239
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>

10 <223> Легкая каппа-цепь мышиноного антитела к AGE
<400> 18
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15
Gly Ser Thr Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro
15 20 25 30
Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser
35 40 45
Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys
50 55 60
20 Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
65 70 75 80
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
85 90 95
Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Phe
25 100 105 110
Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
115 120 125
Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro
130 135 140
30 Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
145 150 155 160
Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp
165 170 175
Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp
35 180 185 190
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys
195 200 205
Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys
210 215 220
40 Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235
<210> 19
<211> 239
<212> Белок
45 <213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Химерная легкая каппа-цепь антитела человека к AGE
<400> 19

	Met	Glu	Thr	Asp	Thr	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Pro
	1				5					10					15	
	Gly	Ser	Thr	Gly	Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro
				20					25					30		
5	Val	Ser	Leu	Gly	Asp	Gln	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Arg	Gln	Ser
		35						40					45			
	Leu	Val	Asn	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Phe	Leu	Gln	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys
		50					55					60				
	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Leu	Arg	Phe
10	65					70					75					80
	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe
					85					90					95	
	Thr	Leu	Lys	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Leu	Tyr	Phe
				100					105					110		
15	Cys	Ser	Gln	Ser	Thr	His	Val	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys
			115					120					125			
	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro
		130						135					140			
	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu
20	145					150					155					160
	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp
					165					170					175	
	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp
				180					185					190		
25	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys
		195						200					205			
	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln
		210					215					220				
	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys	
30	225					230					235					
	<210> 20															
	<211> 118															
	<212> Белок															
	<213> Искусственная последовательность															
35	<220>															
	<223> Тяжелая цепь IgG2b мыши к AGE (вариабельная область)															
	<400> 20															
	Gln	Val	Gln	Leu	Leu	Gln	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
	1				5					10					15	
40	Ser	Val	Lys	Leu	Ala	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Leu	Phe	Thr	Thr	Tyr
			20						25					30		
	Trp	Met	His	Trp	Leu	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40						45			
	Gly	Glu	Ile	Ser	Pro	Thr	Asn	Gly	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Asn	Ala	Arg	Phe
45		50					55					60				
	Lys	Ser	Glu	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Asn	Thr	Ala	Tyr
	65					70					75				80	
	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Ala	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys

85 90 95
 Ala Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Val
 5 115
 <210> 21
 <211> 112
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <223> Легкая каппа-цепь мышинного антитела к AGE (вариабельная область)
 <400> 21
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 15 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser Leu Val Asn Ser
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe Ser Gly Val Pro
 20 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 Leu Gly Leu Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
 85 90 95
 25 Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 22
 <211> 326
 <212> Белок
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Константная область человека
 <400> 22
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 35 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
 40 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
 45 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

RU 2 728 964 C2

	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
5	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		
10	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
15	225					230				235						240
	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile
				245						250					255	
	Ser	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr
			260					265					270			
20	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
25	305					310				315						320
	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
				325												
	<210>	23														
	<211>	7														
30	<212>	Белок														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<223>	CDR1H (тяжелая цепь)														
	<400>	23														
35	Ser	Tyr	Thr	Met	Gly	Val	Ser									
	1				5											
	<210>	24														
	<211>	17														
	<212>	Белок														
40	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<223>	CDR2H (тяжелая цепь)														
	<400>	24														
	Thr	Ile	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
45	1				5				10						15	
	Gly															
	<210>	25														
	<211>	10														

<212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> CDR3H (тяжелая цепь)
 5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> Хаа может быть любой природной аминокислотой
 <400> 25
 10 Gln Gly Gly Trp Leu Pro Pro Phe Ala Хаа
 1 5 10
 <210> 26
 <211> 17
 <212> Белок
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> CDR1L (легкая цепь)
 <400> 26
 Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Ser Arg Gly Tyr Ser Tyr Met
 20 1 5 10 15
 His
 <210> 27
 <211> 7
 <212> Белок
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> CDR2L (легкая цепь)
 <400> 27
 Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser
 30 1 5
 <210> 28
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <223> CDR3L (легкая цепь)
 <400> 28
 Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser
 1 5
 40 <210> 29
 <211> 468
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 45 <223> Гуманизированная тяжелая цепь
 <400> 29
 Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser
 1 5 10 15

RU 2728 964 C2

	Leu	Ala	Phe	Glu	Leu	Ser	Tyr	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly
				20					25					30		
	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala
				35				40					45			
5	Ser	Gly	Tyr	Leu	Phe	Thr	Thr	Tyr	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala
		50					55					60				
	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Glu	Ile	Ser	Pro	Thr	Asn	Gly
	65					70					75					80
	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Val
10					85					90					95	
	Asp	Lys	Ser	Thr	Asn	Thr	Val	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser
				100					105					110		
	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ala	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Phe
			115					120					125			
15	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		130					135					140				
	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	145					150					155					160
	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
20					165					170					175	
	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				180					185					190		
	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
		195						200					205			
25	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
		210					215					220				
	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu
	225					230					235					240
	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Glu
30					245					250					255	
	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
			260						265					270		
	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
		275						280					285			
35	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
		290					295					300				
	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn
	305					310					315					320
	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp
40					325					330					335	
	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro
			340						345					350		
	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
		355						360					365			
45	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	Gln
		370					375					380				
	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
	385					390					395					400

	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	
						405				410					415		
	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	
				420				425					430				
5	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	
			435				440					445					
	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	
		450				455						460					
	Leu	Ser	Pro	Gly													
10	465																
	<210>	30															
	<211>	1408															
	<212>	ДНК															
	<213>	Искусственная последовательность															
15	<220>																
	<223>	Гуманизированная легкая цепь															
	<400>	30															
	atggacccca	agggcagcct	gagctggaga	atcctgctgt	tcctgagcct	ggccttcgag										60	
	ctgagctacg	gccaggtgca	gctggtgcag	tctggcgccg	aagtgaagaa	acctggcgcc										120	
20	tccgtgaggt	gtcctgcaag	gcttccggct	acctgttcac	cacctactgg	atgcactggg										180	
	tgcgacaggc	ccctggacag	ggcctggaat	ggatgggcga	gatctcccct	accaacggca										240	
	gagcctacta	caacagaaat	tccagggcag	agtgaccatg	accgtggaca	agtccaccaa										300	
	caccgtgtac	atggaactgt	cctccctgcg	gagcgaggac	accgccgtgt	actactgcgc										360	
	tagagcctac	ggcaactacg	attcgccctac	tggggccagg	gcaccctcgt	gacagtgtcc										420	
25	tctgctagca	ccaagggccc	cagcgtgttc	cctctggccc	ccagcagcaa	gagcaccagc										480	
	ggcggaaccg	ccgccctggg	ctgcctggga	aggactactt	ccccgagccc	gtgaccgtgt										540	
	cctggaacag	cggcgctctg	accagcggag	tgcacacctt	ccctgccgtg	ctgcagagca										600	
	gcggcctgta	ctccctgagc	agcgtggtga	ccgtgccagc	agcagcctgg	gcaccagac										660	
	ctacatctgc	aacgtgaacc	acaagccctc	caacaccaag	gtggacaaga	aggtggagcc										720	
30	taagagctgc	gacaagaccc	acacctgccc	tccctgcccc	gccccgagct	gctgggcgga										780	
	cccagcgtgt	tcctgttccc	tcccaagccc	aaggacaccc	tgatgatcag	ccgcaccccc										840	
	gaggtgacct	gcgtggtggt	ggacgtgagc	cacgaggacc	ccgaggtgag	ttcaactggt										900	
	acgtggacgg	cgtggaggtg	cacaacgcca	agaccaagcc	tcgggaggag	cagtacaact										960	
	ccacctaccg	cgtggtgagc	gtgctgaccg	tgctgcacca	ggactggctg	aacggcagga										1020	
35	gtacaagtgc	aaggtgagca	acaaggccct	gcccgctccc	atcgagaaga	ccatcagcaa										1080	
	ggccaagggc	cagccccggg	agcctcaggt	gtacaccctg	ccccccagcc	gcgacgagct										1140	
	gacaagaacc	aggtgagcct	gacctgcctg	gtgaagggct	tctaccctc	cgacatcgcc										1200	
	gtggagtggg	agagcaacgg	ccagcctgag	aacaactaca	agaccacccc	tcccgtgctg										1260	
	gacagcgacg	cagcttcttc	ctgtacagca	agctgaccgt	ggacaagtcc	cggtggcagc										1320	
40	agggcaacgt	gttcagctgc	agcgtgatgc	acgaggccct	gcacaaccac	tacaccaga										1380	
	agagcctgag	cctgagcccc	gatagtaa													1408	
	<210>	31															
	<211>	468															
	<212>	Белок															
45	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
	<223>	Гуманизированная тяжелая цепь															
	<400>	31															

RU 2728964 C2

	Met	Asp	Pro	Lys	Gly	Ser	Leu	Ser	Trp	Arg	Ile	Leu	Leu	Phe	Leu	Ser
	1				5					10					15	
	Leu	Ala	Phe	Glu	Leu	Ser	Tyr	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly
				20					25					30		
5	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala
				35				40					45			
	Ser	Gly	Tyr	Leu	Phe	Thr	Thr	Tyr	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala
		50					55					60				
	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Glu	Ile	Ser	Pro	Thr	Asn	Gly
10	65					70				75					80	
	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Asn	Ala	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Val
				85					90					95		
	Asp	Lys	Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser
				100					105					110		
15	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ala	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Phe
			115					120					125			
	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
			130				135						140			
	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
20	145					150				155					160	
	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
				165					170					175		
	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				180					185					190		
25	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			195				200						205			
	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
			210				215					220				
	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu
30	225				230					235					240	
	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Glu
				245					250					255		
	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
			260					265					270			
35	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
			275				280						285			
	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
			290				295					300				
	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn
40	305				310					315					320	
	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp
				325					330				335			
	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro
			340					345					350			
45	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
			355				360					365				
	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	Gln
		370					375					380				

	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala	
	385	390 395 400
	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr	
		405 410 415
5	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu	
		420 425 430
	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser	
		435 440 445
	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser	
10		450 455 460
	Leu Ser Pro Gly	
	465	
	<210> 32	
	<211> 1408	
15	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Гуманизированная легкая цепь	
	<400> 32	
20	atggaccccca agggcagcct gagctggaga atcctgctgt tcctgagcct ggccttcgag	60
	ctgagctacg gccaggtgca gctggtgcag tctggcgccg aagtgaagaa acctggcgcc	120
	tccgtgaggt gtcctgcaag gcttccggct acctgttcac cacctactgg atgcaactggg	180
	tgcgacaggc ccctggacag ggcctggaat ggatgggcca gatctcccct accaacggca	240
	gagcctacta caacaaaaat tccagggcag agtgaccatg accgtggaca agtccaccaa	300
25	caccgcttac atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc	360
	tagagcctac ggcaactacg attcgcctac tggggccagg gcaccctcgt gacagtgtcc	420
	tctgctagca ccaagggccc cagcgtgttc cctctggccc ccagcagcaa gagcaccagc	480
	ggcggaaccg ccgccctggg ctgcctggga aggactactt ccccgagccc gtgaccgtgt	540
	cctggaacag cggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgccgtg ctgcagagca	600
30	gcggcctgta ctccctgagc agcgtggtga ccgtgccagc agcagcctgg gcaccagac	660
	ctacatctgc aacgtgaacc acaagccctc caacaccaag gtggacaaga aggtggagcc	720
	taagagctgc gacaagaccc acacctgccc tccctgcccc gccccgagct gctgggcgga	780
	cccagcgtgt tcctgttccc tcccaagccc aaggacaccc tgatgatcag ccgaccccc	840
	gaggtgacct gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaggacc ccgaggtgag ttcaactggt	900
35	acgtggacgg cgtggagggtg cacaacgcca agaccaagcc tcgggaggag cagtacaact	960
	ccacctaccg cgtggtgagc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcagga	1020
	gtacaagtgc aaggtgagca acaaggccct gcccgctccc atcgagaaga ccatcagcaa	1080
	ggccaagggc cagccccggg agcctcaggt gtacaccctg ccccccagcc gcgacgagct	1140
	gacaagaacc aggtgagcct gacctgcctg gtgaagggct tctaccctc cgacatcgcc	1200
40	gtggagtggtg agagcaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc tcccgtgctg	1260
	gacagcgacg cagcttcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc cgggtggcagc	1320
	agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacaccaga	1380
	agagcctgag cctgagcccc gatagtaa	1408
	<210> 33	
45	<211> 468	
	<212> Белок	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	

<223> Гуманизированная тяжелая цепь

<400> 33

	Met	Asp	Pro	Lys	Gly	Ser	Leu	Ser	Trp	Arg	Ile	Leu	Leu	Phe	Leu	Ser
	1				5					10					15	
5	Leu	Ala	Phe	Glu	Leu	Ser	Tyr	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly
				20					25					30		
	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala
				35				40						45		
	Ser	Gly	Tyr	Leu	Phe	Thr	Thr	Tyr	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala
10		50					55					60				
	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Glu	Ile	Ser	Pro	Thr	Asn	Gly
	65					70					75					80
	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Asn	Ala	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Val
					85					90					95	
15	Asp	Lys	Ser	Ile	Asn	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser
				100					105					110		
	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ala	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Phe
				115					120					125		
	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
20		130					135						140			
	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	145					150					155					160
	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
					165					170					175	
25	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				180						185					190	
	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
				195					200					205		
	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
30		210					215						220			
	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu
	225					230					235					240
	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Glu
					245					250					255	
35	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
				260					265					270		
	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
				275					280				285			
	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
40		290					295						300			
	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn
	305					310					315					320
	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp
					325					330					335	
45	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro
				340						345				350		
	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
				355					360					365		

	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	Gln	
	370						375					380					
	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	
	385					390					395					400	
5	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	
					405					410					415		
	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	
				420				425						430			
	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	
10			435					440						445			
	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	
		450					455					460					
	Leu	Ser	Pro	Gly													
	465																
15	<210>	34															
	<211>	1408															
	<212>	ДНК															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
20	<223>	Гуманизированная тяжелая цепь															
	<400>	34															
	atggaccccc	agggcagcct	gagctggaga	atcctgctgt	tcctgagcct	ggccttcgag											60
	ctgagctacg	gccaggtgca	gctggtgcag	tctggcgccg	aagtgaagaa	acctggcgcc											120
	tccgtgaggt	gtcctgcaag	gcttccggct	acctgttcac	cacctactgg	atgcactggg											180
25	tgcgacaggc	ccctggacag	ggcctggaat	ggatgggcga	gatctcccct	accaacggca											240
	gagcctacta	caacccaaaat	tccagggcag	agtgaccatg	accgtggaca	agtccatcaa											300
	caccgcttac	atggaactgt	ccagactgcg	gagcgatgac	accgccgtgt	actactgcgc											360
	tagagcctac	ggcaactacg	attcgccctac	tggggccagg	gcaccctcgt	gacagtgtcc											420
	tctgctagca	ccaagggccc	cagcgtgttc	cctctggccc	ccagcagcaa	gagcaccagc											480
30	ggcggaaccg	ccgccctggg	ctgcctggga	aggactactt	ccccgagccc	gtgaccgtgt											540
	cctggaacag	cggcgctctg	accagcggag	tgcacacctt	ccctgccgtg	ctgcagagca											600
	gcggcctgta	ctccctgagc	agcgtggtga	ccgtgccagc	agcagcctgg	gcaccagac											660
	ctacatctgc	aacgtgaacc	acaagccctc	caacaccaag	gtggacaaga	aggtggagcc											720
	taagagctgc	gacaagaccc	acacctgccc	tccctgcccc	gccccgagct	gctgggcgga											780
35	cccagcgtgt	tcctgttccc	tcccaagccc	aaggacaccc	tgatgatcag	ccgcaccccc											840
	gaggtgacct	gcgtggtggt	ggacgtgagc	cacgaggacc	ccgaggtgag	ttcaactggt											900
	acgtggacgg	cgtggagggtg	cacaacgcca	agaccaagcc	tcgggaggag	cagtacaact											960
	ccacctaccg	cgtggtgagc	gtgctgaccg	tgctgcacca	ggactggctg	aacggcagga											1020
	gtacaagtgc	aaggtgagca	acaaggccct	gcccgtctcc	atcgagaaga	ccatcagcaa											1080
40	ggccaagggc	cagccccggg	agcctcaggt	gtacaccctg	ccccccagcc	gcgacgagct											1140
	gacaagaacc	aggtgagcct	gacctgcctg	gtgaagggct	tctaccctc	cgacatcgcc											1200
	gtggagtggt	agagcaacgg	ccagcctgag	aacaactaca	agaccacccc	tcccgtgctg											1260
	gacagcgacg	cagcttcttc	ctgtacagca	agctgaccgt	ggacaagtcc	cggtggcagc											1320
	agggcaacgt	gttcagctgc	agcgtgatgc	acgaggccct	gcacaaccac	tacaccaga											1380
45	agagcctgag	cctgagcccc	gatagtaa														1408
	<210>	35															
	<211>	238															
	<212>	Белок															

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Гуманизированная легкая цепь

<400> 35

5 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15
Gly Ser Thr Gly Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
20 25 30
Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
10 35 40 45
Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Gln Gln Arg
50 55 60
Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
65 70 75 80
15 Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
85 90 95
Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
100 105 110
Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Val
20 115 120 125
Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
130 135 140
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
145 150 155 160
25 Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
165 170 175
Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
180 185 190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
30 195 200 205
Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
210 215 220
Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

35 <210> 36

<211> 715

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

40 <223> Гуманизированная легкая цепь

<400> 36

atggagaccg acaccctgct gctctgggtg ctgctgctct gggtgcccgg ctccaccgga 60
gacgtcgtga tgaccagtc ccctctgtcc ctgcctgtga ccctgggaca gcctgcctcc 120
atctcctcag atcctcccag tccctcgtga actccaacgg caacaccttc ctgcagtggg 180
45 atcagcagcg gcctggccag agccccagac tgctgatcta caaggtgtcc ctgcggttct 240
ccggcgtgcc cgacgatttt ccggctctgg ctctggcacc gacttcaccc tgaagatctc 300
ccgggtggaa gccgaggacg tgggcgtgta ctactgctcc cagagcacc acgtgcccc 360
tacatttggc ggaggcacca agtggaatc aagcggaccg tggccgcccc cagcgtgttc 420

atcttccctc ccagcgacga gcagctgaag tctggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 480
aacaacttct acccccgcga ggccaagggc agtggaaggt ggacaacgcc ctgcagagcg 540
gcaacagcca ggagagcgtg accgagcagg actccaagga cagcacctac agcctgagca 600
gcaccctgac cctgagcaag gccgactacg agaagacaag gtgtacgcct gcgaggtgac 660
5 ccaccaggga ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 715
<210> 37
<211> 238
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность
10 <220>
<223> Гуманизированная легкая цепь
<400> 37
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15
15 Gly Ser Thr Gly Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
20 25 30
Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser
35 40 45
Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Gln Gln Arg
20 50 55 60
Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
65 70 75 80
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
85 90 95
25 Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
100 105 110
Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Val
115 120 125
Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
30 130 135 140
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
145 150 155 160
Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
165 170 175
35 Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
180 185 190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
195 200 205
Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
40 210 215 220
Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235
<210> 38
<211> 715
45 <212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Гуманизированная легкая цепь

<400> 38
atggagaccg acaccctgct gctctgggtg ctgctgctct gggtgcccgg ctccaccgga 60
gacgtcgtga tgaccagtc ccctctgtcc ctgcctgtga ccctgggaca gcctgcctcc 120
atctcctcag atccaggcag tccctcgtga actccaacgg caacaccttc ctgcagtgggt 180
5 atcagcagcg gcctggccag agccccagac tgctgatcta caaggtgtcc ctgcggttct 240
ccggcgtgcc cgacgatttt ccggctctgg ctctggcacc gacttcaccc tgaagatctc 300
ccgggtggaa gccgaggacg tgggcgtgta ctactgctcc cagagcacc acgtgcccc 360
tacatttggc ggaggcacca agtggaaatc aagcggaccg tggccgcccc cagcgtgttc 420
atcttccctc ccagcgacga gcagctgaag tctggcaccg ccagcgtgggt gtgcctgctg 480
10 aacaacttct acccccgcga ggccaagggc agtggaaggt ggacaacgcc ctgcagagcg 540
gcaacagcca ggagagcgtg accgagcagg actccaagga cagcacctac agcctgagca 600
gcaccctgac cctgagcaag gccgactacg agaagacaag gtgtacgcct gcgaggtgac 660
ccaccagggg ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 715
<210> 39
15 <211> 238
<212> Блок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Гуманизированная легкая цепь
20 <400> 39
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15
Gly Ser Thr Gly Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Ser Pro
20 25 30
25 Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
35 40 45
Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr His Gln Arg
50 55 60
Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
30 65 70 75 80
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Lys Asp Phe
85 90 95
Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
100 105 110
35 Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Leu
115 120 125
Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
130 135 140
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
40 145 150 155 160
Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
165 170 175
Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
180 185 190
45 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
195 200 205
Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 40
 <211> 715
 5 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Гуманизированная легкая цепь
 <400> 40

10 atggagaccg acaccctgct gctctgggtg ctgctgctct gggtgcccgg ctccaccgga 60
 gacgtcgtga tgaccacagtc ccctctgtcc agtcctgtga ccctgggaca gcctgcctcc 120
 atctcctcag atcctcccag tccctcgtga actccaacgg caacaccttc ctgcagtggg 180
 atcaccagcg gcctggccag cctcccagac tgctgatcta caagggtgtcc ctgcggttct 240
 ccggcgtgcc cgacgatttt ccggctctgg cgctggcaag gacttcaccc tgaagatctc 300
 15 ccgggtggaa gccgaggacg tgggcgtgta ctactgctcc cagagcacc acgtgcccc 360
 tacatttggc cagggcacca actggaaatc aagcggaccg tggccgcccc cagcgtgttc 420
 atcttccctc ccagcgacga gcagctgaag tctggcaccg ccagcgtggg gtgcctgctg 480
 aacaacttct acccccgcga ggccaagggc agtgggaagg ggacaacgcc ctgcagagcg 540
 gcaacagcca ggagagcgtg accgagcagg actccaagga cagcacctac agcctgagca 600
 20 gcaccctgac cctgagcaag gccgactacg agaagacaag gtgtacgcct gcgaggtgac 660
 ccaccaggga ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 715

<210> 41
 <211> 5
 <212> Белок
 25 <213> Mus musculus
 <400> 41

Thr Tyr Trp Met His
 1 5

<210> 42
 30 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Mus musculus
 <400> 42

Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn Ala Arg Phe Lys
 35 1 5 10 15

Ser
 <210> 43
 <211> 9
 <212> Белок
 40 <213> Mus musculus
 <400> 43

Ala Tyr Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr
 1 5

<210> 44
 45 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Mus musculus
 <400> 44

Arg Ser Arg Gln Ser Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln
1 5 10 15
<210> 45
<211> 7
5 <212> Белок
<213> Mus musculus
<400> 45
Lys Val Ser Leu Arg Phe Ser
1 5
10 <210> 46
<211> 9
<212> Белок
<213> Mus musculus
<400> 46
15 Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr
1 5
<210> 47
<211> 467
<212> Белок
20 <213> Mus musculus
<400> 47
Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
1 5 10 15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys
25 20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ala Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Leu Phe
35 40 45
Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60
30 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn
65 70 75 80
Ala Arg Phe Lys Ser Glu Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn
85 90 95
Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Ala Ser Ala Val
35 100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly
115 120 125
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Val Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140
40 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
45 180 185 190
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

RU 2 728 964 C2

	210		215		220	
	Lys Pro Ser Asn Thr	Lys Val Asp Lys Lys Val	Glu Pro Lys Ser Cys			
	225	230	235	240		
	Asp Lys Thr His Thr	Cys Pro Pro Cys Pro	Ala Pro Glu Leu Leu	Gly		
5		245	250	255		
	Gly Pro Ser Val Phe	Leu Phe Pro Pro Lys	Pro Lys Asp Thr Leu	Met		
		260	265	270		
	Ile Ser Arg Thr Pro	Glu Val Thr Cys Val	Val Val Asp Val Ser	His		
		275	280	285		
10	Glu Asp Pro Glu Val	Lys Phe Asn Trp Tyr	Val Asp Gly Val Glu	Val		
	290	295	300			
	His Asn Ala Lys Thr	Lys Pro Arg Glu Glu	Gln Tyr Asn Ser Thr	Tyr		
	305	310	315	320		
	Arg Val Val Ser Val	Leu Thr Val Leu His	Gln Asp Trp Leu Asn	Gly		
15		325	330	335		
	Lys Glu Tyr Lys Cys	Lys Val Ser Asn Lys	Ala Leu Pro Ala Pro	Ile		
		340	345	350		
	Glu Lys Thr Ile Ser	Lys Ala Lys Gly Gln	Pro Arg Glu Pro Gln	Val		
		355	360	365		
20	Tyr Thr Leu Pro Pro	Ser Arg Asp Glu Leu	Thr Lys Asn Gln Val	Ser		
	370	375	380			
	Leu Thr Cys Leu Val	Lys Gly Phe Tyr Pro	Ser Asp Ile Ala Val	Glu		
	385	390	395	400		
	Trp Glu Ser Asn Gly	Gln Pro Glu Asn Asn	Tyr Lys Thr Thr Pro	Pro		
25		405	410	415		
	Val Leu Asp Ser Asp	Gly Ser Phe Phe Leu	Tyr Ser Lys Leu Thr	Val		
		420	425	430		
	Asp Lys Ser Arg Trp	Gln Gln Gly Asn Val	Phe Ser Cys Ser Val	Met		
		435	440	445		
30	His Glu Ala Leu His	Asn His Tyr Thr Gln	Lys Ser Leu Ser Leu	Ser		
	450	455	460			
	Pro Gly Lys					
	465					
	<210>	48				
35	<211>	467				
	<212>	Белок				
	<213>	Искусственная последовательность				
	<220>					
	<223>	Гуманизированная тяжелая цепь				
40	<400>	48				
	Met Gly Trp Thr Leu	Val Phe Leu Phe Leu	Leu Ser Val Thr Ala	Gly		
	1	5	10	15		
	Val His Ser Glu Val	Gln Leu Leu Glu Ser	Gly Ala Glu Ala Lys	Lys		
		20	25	30		
45	Pro Gly Ala Ser Val	Lys Leu Ser Cys Lys	Ala Ser Gly Tyr Leu	Phe		
	35	40	45			
	Thr Thr Tyr Trp Met	His Trp Val His Gln	Ala Pro Gly Gln Arg	Leu		
	50	55	60			

RU 2 728 964 C2

	Glu	Trp	Met	Gly	Glu	Ile	Ser	Pro	Thr	Asn	Gly	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Asn
	65					70					75					80
	Ala	Arg	Phe	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ala	Ser
					85					90					95	
5	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
				100					105					110		
	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Phe	Gly	Asn	Tyr	Glu	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly
			115					120					125			
	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
10		130					135					140				
	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
	145					150				155						160
	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
				165					170						175	
15	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
			180						185					190		
	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
		195					200						205			
	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
20		210					215					220				
	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
	225					230					235					240
	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
				245					250						255	
25	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
			260						265					270		
	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
		275						280					285			
	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
30		290					295					300				
	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
	305					310					315					320
	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
				325					330						335	
35	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
			340						345					350		
	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
		355					360						365			
	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
40		370					375					380				
	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
	385					390					395					400
	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
				405					410						415	
45	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
			420						425				430			
	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
		435						440					445			

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460
 Pro Gly Lys
 465
 5 <210> 49
 <211> 467
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <223> Гуманизированная тяжелая цепь
 <400> 49
 Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 15 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Leu Phe
 35 40 45
 Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
 50 55 60
 20 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn
 65 70 75 80
 Ala Arg Phe Lys Ser Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 25 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly
 115 120 125
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140
 30 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 145 150 155 160
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 35 180 185 190
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 210 215 220
 40 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 245 250 255
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 45 260 265 270
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

RU 2 728 964 C2

	290		295		300												
	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	
	305					310					315					320	
	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	
5					325					330					335		
	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	
				340					345					350			
	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	
				355					360					365			
10	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	
				370			375					380					
	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	
	385					390					395					400	
	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	
15				405						410					415		
	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	
				420					425					430			
	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	
				435				440					445				
20	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	
				450			455					460					
	Pro	Gly	Lys														
	465																
	<210>	50															
25	<211>	467															
	<212>	Белок															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
	<223>	Гуманизированная тяжелая цепь															
30	<400>	50															
	Met	Gly	Trp	Thr	Leu	Val	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Val	Thr	Ala	Gly	
	1				5					10					15		
	Val	His	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
				20					25					30			
35	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Leu	Phe	
			35					40					45				
	Thr	Thr	Tyr	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
			50				55					60					
	Glu	Trp	Met	Gly	Glu	Ile	Ser	Pro	Thr	Asn	Gly	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Asn	
40	65					70					75					80	
	Ala	Arg	Phe	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	
				85						90					95		
	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
				100					105					110			
45	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Phe	Gly	Asn	Tyr	Glu	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	
			115					120					125				
	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	
			130					135					140				

RU 2728964 C2

	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	
	145					150				155						160	
	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	
						165				170						175	
5	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	
						180				185					190		
	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	
						195				200				205			
	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	
10		210				215				220							
	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	
	225					230				235					240		
	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	
						245				250				255			
15	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	
						260				265				270			
	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	
						275				280				285			
	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	
20		290				295				300							
	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	
	305					310				315				320			
	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	
						325				330				335			
25	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	
						340				345				350			
	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	
						355				360				365			
	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	
30		370				375				380							
	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	
	385					390				395				400			
	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	
						405				410				415			
35	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	
						420				425				430			
	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	
						435				440				445			
	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	
40		450				455				460							
	Pro	Gly	Lys														
	465																
	<210>	51															
	<211>	467															
45	<212>	Белок															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
	<223>	Гуманизированная тяжелая цепь															

<400> 51

	Met	Gly	Trp	Thr	Leu	Val	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Val	Thr	Ala	Gly
	1				5					10					15	
	Val	His	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
5				20					25					30		
	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Glu	Ala	Ser	Gly	Tyr	Leu	Phe
			35					40					45			
	Thr	Thr	Tyr	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
		50					55					60				
10	Glu	Trp	Met	Gly	Glu	Ile	Ser	Pro	Thr	Asn	Gly	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Asn
	65					70				75						80
	Ala	Arg	Phe	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Asn
				85						90					95	
	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val
15				100					105					110		
	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Phe	Gly	Asn	Tyr	Glu	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly
			115					120					125			
	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
		130					135					140				
20	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
	145					150				155						160
	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
				165					170						175	
	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
25			180						185					190		
	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
		195						200					205			
	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
		210				215						220				
30	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
	225					230					235					240
	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
				245					250					255		
	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
35			260					265						270		
	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
		275						280					285			
	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
		290				295						300				
40	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
	305					310					315					320
	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
				325					330					335		
	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
45			340						345					350		
	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
		355					360					365				
	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser

RU 2 728 964 C2

	370		375		380												
	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	
	385					390					395					400	
	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	
5					405					410					415		
	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	
					420				425					430			
	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	
					435				440				445				
10	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	
					450			455				460					
	Pro	Gly	Lys														
	465																
	<210>	52															
15	<211>	118															
	<212>	Белок															
	<213>	Mus musculus															
	<400>	52															
	Gln	Val	Gln	Leu	Leu	Gln	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	
20	1				5					10				15			
	Ser	Val	Lys	Leu	Ala	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Leu	Phe	Thr	Thr	Tyr	
					20				25					30			
	Trp	Met	His	Trp	Leu	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
					35			40					45				
25	Gly	Glu	Ile	Ser	Pro	Thr	Asn	Gly	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Asn	Ala	Arg	Phe	
					50			55					60				
	Lys	Ser	Glu	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Asn	Thr	Ala	Tyr	
	65					70				75					80		
	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Ala	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
30					85				90					95			
	Ala	Arg	Ser	Phe	Gly	Asn	Tyr	Glu	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	
					100				105					110			
	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Val											
					115												
35	<210>	53															
	<211>	118															
	<212>	Белок															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
40	<223>	Вариабельная область гуманизированной тяжелой цепи															
	<400>	53															
	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Ala	Glu	Ala	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
	1				5					10				15			
	Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Leu	Phe	Thr	Thr	Tyr	
45					20				25					30			
	Trp	Met	His	Trp	Val	His	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Met	
					35			40					45				
	Gly	Glu	Ile	Ser	Pro	Thr	Asn	Gly	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Asn	Ala	Arg	Phe	

50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 5 85 90 95
 Ala Arg Ser Phe Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 10 <210> 54
 <211> 118
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <223> Вариабельная область гуманизированной тяжелой цепи
 <400> 54
 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 Leu Phe Thr Thr Tyr
 20 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn Ala Arg Phe
 50 55 60
 25 Lys Ser Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Phe Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 30 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 55
 <211> 118
 35 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Вариабельная область гуманизированной тяжелой цепи
 <400> 55
 40 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Leu Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 45 35 40 45
 Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn Ala Arg Phe
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

	65		70		75		80									
	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90						95	
	Ala	Arg	Ser	Phe	Gly	Asn	Tyr	Glu	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
5				100					105					110		
	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
				115												
	<210>	56														
	<211>	118														
10	<212>	Белок														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<223>	Вариабельная область гуманизированной тяжелой цепи														
	<400>	56														
15	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	Glu	Ala	Ser	Gly	Tyr	Leu	Phe	Thr	Thr	Tyr
				20					25					30		
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
20				35				40					45			
	Gly	Glu	Ile	Ser	Pro	Thr	Asn	Gly	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Asn	Ala	Arg	Phe
				50			55					60				
	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Asn	Thr	Ala	Tyr
	65					70				75					80	
25	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85						90					95	
	Ala	Arg	Ser	Phe	Gly	Asn	Tyr	Glu	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
				100					105					110		
	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
30				115												
	<210>	57														
	<211>	239														
	<212>	Белок														
	<213>	Mus musculus														
35	<400>	57														
	Met	Val	Ser	Ser	Ala	Gln	Phe	Leu	Gly	Leu	Leu	Leu	Leu	Cys	Phe	Gln
	1			5						10				15		
	Gly	Thr	Arg	Cys	Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro
				20					25					30		
40	Val	Ser	Leu	Gly	Asp	Gln	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Arg	Gln	Ser
				35				40					45			
	Leu	Val	Asn	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Phe	Leu	Gln	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys
				50			55					60				
	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Leu	Arg	Phe
45	65					70				75					80	
	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe
				85						90				95		
	Thr	Leu	Lys	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Leu	Tyr	Phe

		100		105		110											
		Cys	Ser	Gln	Ser	Thr	His	Val	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys
		115							120				125				
		Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro
5		130						135					140				
		Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu
		145					150					155				160	
		Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp
						165					170					175	
10		Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp
					180					185					190		
		Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys
				195					200					205			
		Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln
15		210						215					220				
		Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys	
		225					230					235					
		<210>	58														
		<211>	239														
20		<212>	Белок														
		<213>	Искусственная последовательность														
		<220>															
		<223>	Гуманизированная легкая цепь														
		<400>	58														
25		Met	Val	Ser	Ser	Ala	Gln	Phe	Leu	Gly	Leu	Leu	Leu	Leu	Cys	Phe	Gln
		1				5					10					15	
		Gly	Thr	Arg	Cys	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro
					20					25					30		
		Val	Thr	Leu	Gly	Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Arg	Gln	Ser
30				35				40						45			
		Leu	Val	Asn	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Phe	Leu	Gln	Trp	Leu	Gln	Gln	Arg
		50					55					60					
		Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Leu	Arg	Phe
		65					70				75					80	
35		Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Asp	Phe
						85					90				95		
		Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Ile	Tyr	Phe
					100					105					110		
		Cys	Ser	Gln	Ser	Thr	His	Val	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys
40				115					120					125			
		Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro
				130					135					140			
		Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu
		145					150					155				160	
45		Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp
						165					170				175		
		Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp
					180					185					190		

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
195 200 205

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
210 215 220

5 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 59
<211> 239
<212> Белок

10 <213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Гуманизированная легкая цепь
<400> 59

Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
15 1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser
20 20 25 30

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

20 Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys
50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
25 85 90 95

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
100 105 110

Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
115 120 125

30 Val Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
130 135 140

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
35 165 170 175

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
195 200 205

40 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
210 215 220

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 60
<211> 239
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>

45

<223> Гуманизированная легкая цепь

<400> 60

```

Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
1          5          10          15
5 Gly Thr Arg Cys Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
          20          25          30
Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser
          35          40          45
Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Phe Gln Gln Arg
10          50          55          60
Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
65          70          75          80
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Asp Phe
          85          90          95
15 Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr
          100          105          110
Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
          115          120          125
Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
20          130          135          140
Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
145          150          155          160
Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
          165          170          175
25 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
          180          185          190
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
          195          200          205
Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
30          210          215          220
Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225          230          235

```

<210> 61

<211> 239

35 <212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Гуманизированная легкая цепь

<400> 61

```

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

```

RU 2728964 C2

65 70 75 80
 Ser Gly Val Pro Asn Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 85 90 95
 Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr
 5 100 105 110
 Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 115 120 125
 Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 130 135 140
 10 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 145 150 155 160
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 165 170 175
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 15 180 185 190
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 195 200 205
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 210 215 220
 20 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235
 <210> 62
 <211> 112
 <212> Белок
 25 <213> Mus musculus
 <400> 62
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser Leu Val Asn Ser
 30 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 35 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 Leu Gly Leu Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
 85 90 95
 Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 40 100 105 110
 <210> 63
 <211> 112
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <223> Вариабельная область гуманизированной легкой цепи
 <400> 63
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser Leu Val Asn Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
5 35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80
10 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 64
15 <211> 112
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Вариабельная область гуманизированной легкой цепи
20 <400> 64
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser Leu Val Asn Ser
20 25 30
25 Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
30 65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Val Lys
100 105 110
35 <210> 65
<211> 112
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
40 <223> Вариабельная область гуманизированной легкой цепи
<400> 65
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 Arg Gln Ser Leu Val Asn Ser
45 20 25 30
Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 5 85 90 95
 Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 66
 <211> 112
 10 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Вариабельная область гуманизированной легкой цепи
 <400> 66
 15 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser Leu Val Asn Ser
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asn Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 25 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95
 Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

(57) Формула изобретения

1. Применение композиции, содержащей анти-AGE антитело для лечения метастатического рака и/или профилактики метастазов рака у индивида, где анти-AGE антитело связывается с белком, модифицированным карбоксиметиллизинном.

2. Применение по п.1, где композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

3. Применение по п.1 или 2, где индивид выбран из группы, состоящей из людей, мышей, крыс, коз, овец, коров, лошадей, собак и кошек.

4. Применение по любому из предшествующих пунктов, где индивидом является человек.

5. Применение по любому из предыдущих пунктов, где анти-AGE антитело является неиммуногенным для видов, выбранных группы, состоящей из людей, кошек, собак, лошадей, верблюдов, альпаки, крупного рогатого скота, овец и коз.

6. Применение по любому из предыдущих пунктов, где у индивида имеется метастатический рак.

7. Применение по любому из предыдущих пунктов, где у индивида нет метастатического рака.

8. Применение по любому из предшествующих пунктов, где композиция находится в стандартной лекарственной форме.

9. Применение по любому из предшествующих пунктов, где:

(a) индивидом является человек;

(b) анти-AGE антитело является неиммуногенным для вида, выбранного из группы, состоящей из людей, кошек, собак, лошадей, верблюдов, альпаки, крупного рогатого скота, овец и коз;

(c) у индивида имеется метастатический рак, и

(d) композиция находится в стандартной лекарственной форме.

10. Применение по любому из предыдущих пунктов, где композиция находится в множественной дозированной форме.

11. Применение по любому из предшествующих пунктов, где композиция является стерильной.

12. Применение по любому из предыдущих пунктов, где анти-AGE антитело связывается с метастатической раковой клеткой, экспрессирующей модификацию AGE.

13. Применение по любому из предыдущих пунктов, где анти-AGE антитело связывается с циркулирующей клеткой, экспрессирующей модификацию AGE.

14. Применение по любому из предшествующих пунктов, где индивидом является беременная женщина.

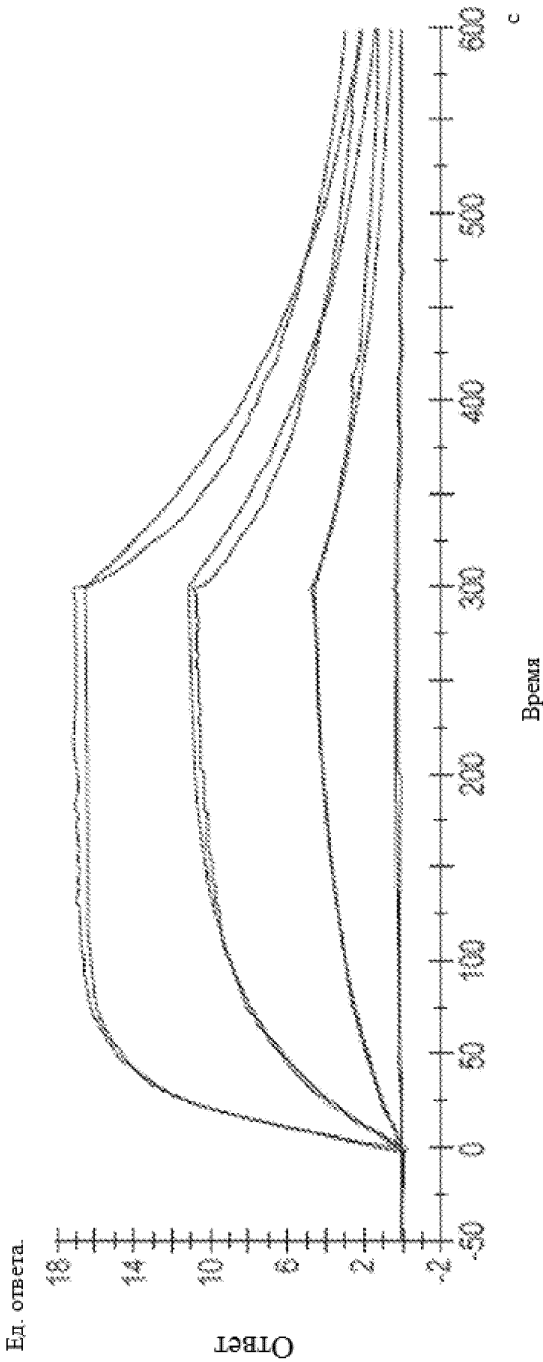
15. Применение по любому из предыдущих пунктов, где у индивида ранее была диагностирована раковая кахексия.

16. Применение по любому из предыдущих пунктов, где у индивида ослаблен иммунитет.

17. Применение по любому из предыдущих пунктов, где метастатическим раком является метастатический рак молочной железы.

1

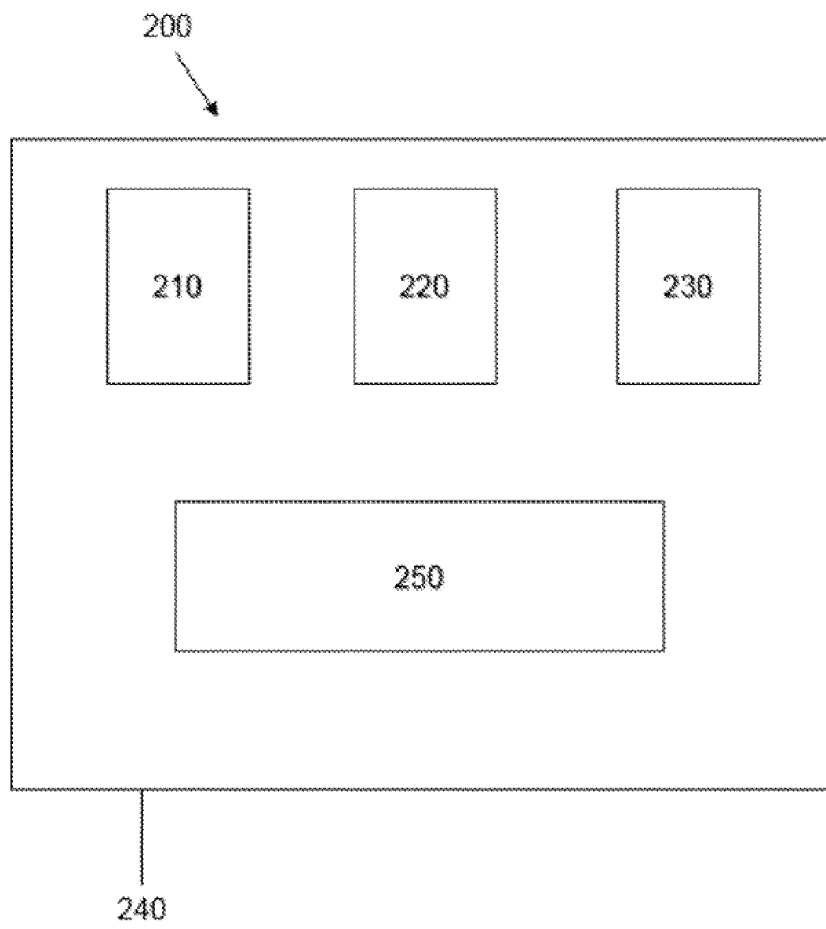
1/4



ФИГ. 1

2

2/4



ФИГ. 2

3/4



ФИГ. 3

4/4



ФИГ. 4