РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 684 468**(13) **C2**

(51) МПК
C07K 16/28 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 47/6803 *(2019.02);* ***A61K 47/6849*** *(2019.02);* ***C07K 16/30*** *(2019.02);* ***C07K 2317/565*** *(2019.02)*

(21) (22) Заявка: **2015140122, 21.02.2014**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.02.2014

Дата регистрации:
09.04.2019

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
22.02.2013 US 61/768,368

(43) Дата публикации заявки: **28.03.2017** Бюл. № **10**

(45) Опубликовано: **09.04.2019** Бюл. № **10**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **22.09.2015**

(86) Заявка PCT:
US 2014/017810 (21.02.2014)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2014/130879 (28.08.2014)

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

(72) Автор(ы):
ТОРГОВ Майкл (US),
ГОВАРД Филип Уилсон (GB)

(73) Патентообладатель(и):
ЭББВИ СТЕМСЕНТРКС ЭлЭлСи (US),
МЕДИММЬЮН ЛИМИТЕД (GB)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2011/130613 A1, 20.10.2011. EP 2530091 A1, 12.05.2012. MASTERSON L.A. et al. "Synthesis and biological evaluation of novel pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine prodrugs for use in antibody-directed enzyme prodrug therapy." Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2006, 16(2): 252-256. РЫБКО В.А. и др. "Роль изменений активности белков Notch в** (см. прод.)

(54) НОВЫЕ КОНЪЮГАТЫ АНТИТЕЛ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к области биотехнологии. Предложены конъюгаты - антитела с лекарственным средством (ADC), в котором антитело представляет собой антитело, специфичное в отношении Дельта-подобного лиганда 3 (DLL3), и ковалентно связано через линкер с одним или более пирролобензодиазепинами (ПБД, PBD). Также представлены: фармацевтическая композиция, наборы, способ лечения DLL3-ассоциированного рака, способ снижения частоты клеток, инициирующих опухоли, и способ доставки PBD DLL3-ассоциированной раковой клетке. Данное изобретение может найти дальнейшее применение в терапии. 9 н. и 25 з.п. ф-лы, 6 ил., 5 табл., 10 пр.

(56) (продолжение):
онкогенезе: множественные механизмы и возможности прикладного использования." Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика, 2011, 4(2): 103-110.

RU 2684468 C2

RU 2684468 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 684 468**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61K 47/6803 (2019.02); A61K 47/6849 (2019.02); C07K 16/30 (2019.02); C07K 2317/565 (2019.02)

(21) (22) Application: **2015140122, 21.02.2014**

(24) Effective date for property rights:
21.02.2014

Registration date:
09.04.2019

Priority:
(30) Convention priority:
22.02.2013 US 61/768,368

(43) Application published: **28.03.2017** Bull. № **10**

(45) Date of publication: **09.04.2019** Bull. № **10**

(85) Commencement of national phase: **22.09.2015**

(86) PCT application:
US 2014/017810 (21.02.2014)

(87) PCT publication:
WO 2014/130879 (28.08.2014)

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

(72) Inventor(s):
TORGOV Majkl (US),
GOVARD Filip Uilson (GB)

(73) Proprietor(s):
EBBVI STEMSENTRKS ElElSi (US),
MEDIMMYUN LIMITED (GB)

(54) **NOVEL ANTIBODY CONJUGATES AND USES THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: present invention relates to biotechnology. Proposed are antibody drug conjugates (ADC) in which the antibody is an antibody specific for Delta-like ligand 3 (DLL3) and covalently linked through a linker with one or more pyrrolobenzodiazepines (PBDs). Also proposed are: a pharmaceutical composition, kits, a method for treating DLL3-associated cancer, a method for reducing the frequency of tumor-initiating cells, and a method for delivering PBD to a DLL3-associated cancer cell.

EFFECT: this invention may find further application in therapy.

34 cl, 6 dwg, 5 tbl, 10 ex

RU 2684468 C2

RU 2684468 C2

ЗАЯВКИ ПО ПЕРЕКРЕСТНЫМ ССЫЛКАМ

По данной заявке испрашивается приоритет по Предварительной Заявке США № 61/768368, поданной 22 февраля 2013 года, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Рассматриваемая заявка содержит список последовательностей, который был представлен в формате ASCII через EFS-Web, и, таким образом, полностью включен в данный документ посредством ссылки. Указанная ASCII копия, созданная 15 Февраля 2014 г, имеет название S69697_1110WO_ST25.txt и имеет размер 582 Кб (596345 байт).

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данная заявка, в целом, относится к новым соединениям, содержащим анти-DLL3 антитела или их иммунореактивные фрагменты, конъюгированные с пирролобензодиазепинами (ПБД), и применению таких новых соединений для лечения или профилактики злокачественного новообразования и любого его повторного проявления или метастазирования.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Дифференциация и пролиферация стволовых клеток и клеток-предшественников представляют собой нормальные перманентные процессы, которые действуют согласованно, чтобы поддержать тканевой рост во время органогенеза, восстановления клеток и замены клеток. Система является строго регулируемой, чтобы гарантировать то, что гененрируются только соответствующие сигналы на основании потребностей организма. Пролиферация и дифференциация клеток происходят нормально, только в объеме, необходимом для замены поврежденных или умирающих клеток или для роста. Однако, дестабилизация этих процессов может инициироваться множеством факторов, включающих недо- или сверхраспространенность различных сигнальных химических веществ, присутствие измененных микроокружений, генетические мутации или их комбинацию. Дестабилизация нормальной клеточной пролиферации и/или дифференциации может приводить к различным нарушениям, включающим пролиферативные заболевания, такие как злокачественное новообразование.

Общепринятые терапии злокачественного новообразования включают химиотерапию, лучевую терапию и иммунотерапию. Часто эти терапии являются неэффективными, а хирургическая резекция могут не обеспечивать жизнеспособную клиническую альтернативу. Ограничения современного стандарта клинической практики являются особенно очевидными в тех случаях, где пациенты проходят через терапию певой линии и в последующем рецидивируют. В таких случаях часто возникают рефрактерные опухоли, часто агрессивные и неизлечимые. Показатели общей выживаемости для многих солидных опухолей остаются в значительной степени неизменными в течение многих лет вследствие, по меньшей мере частично, невозможности существующих терапий предотвратить рецидив, повторное проявление опухоли и метастазирование. Терапевтические ограничения принятых в настоящее время доступных способов лечения выдвинули на первый план необходимость разрабатывать новые средства, которые эффективно целенаправленно действуют на онкогенные клетки и устраняют их с поддающимся коррекции побочным эффектом.

Одна перспективная область для разработки таких средств и относящихся к ним способам лечения включает в себя прицельные терапии с использованием антител. В данной связи терапия антителами была установлена для целенаправленного лечения пациентов со злокачественным новообразованием, иммунологическими и ангиогенными нарушениями (Carter, P. (2006) Nature Reviews Immunology 6:343-357). Более конкретно,

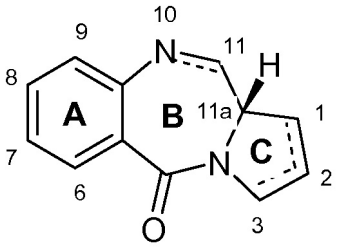
было показано, что применение конъюгатов антитела с лекарственным средством (т.е., ADC или иммуноконъюгатов), содержащих компонент целенаправленного средства связывания с клеткой и компонент полезной нагрузки лекарственным средством для локализированной доставки цитотоксических или цитостатических средств, инициирует внутриклеточное накопление лекарственного внутри опухолевых клеток. Такая локализация обеспечивает относительно высокие концентрации лекарственного средства внутри опухоли, в то время как системное введение неконъюгированного (т.е., нецеленаправленного) лекарственного средства для достижения такой же концентрации в опухоли может приводить к неприемлемым уровням токсичности для нормальных клеток (Xie et al (2006) Expert. Opin. Biol. Ther. 6(3):281-291; Kovtun et al (2006) Cancer Res. 66(6):3214-3121; Law et al (2006) Cancer Res. 66(4):2328-2337; Wu et al (2005) Nature Biotech. 23(9):1137-1145; Lambert J. (2005) Current Opin. in Pharmacol. 5:543-549; Hamann P. (2005) Expert Opin. Ther. Patents 15(9):1087-1103; Payne, G. (2003) Cancer Cell 3:207-212; Trail et al (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52:328-337; Syrigos and Epenetos (1999) Anticancer Research 19:605-614).

С клинической точки зрения такие конъюгаты антитела с лекарственным средством могут, таким образом, обеспечивать увеличенную эффективность действия вместе с соответствующим снижением токичности. Усилия по конструированию и очистке ADC были сконцентрированы на селективности моноклональных антитела (mAbs), а также на выяснении механизма действия лекарственных средств, технологиях конъюгирования и линкерах, отношении лекарственное средство/антитело (загрузке) и свойствах высвобождения лекарственного средства (Junutula, et al., 2008b Nature Biotech., 26(8):925-932; Dornan et al (2009) Blood 114(13):2721-2729; US 7521541; US 7723485; WO2009/052249; McDonagh (2006) Белк Eng. Design & Sel. 19(7): 299-307; Doronina et al (2006) Bioconj. Chem. 17:114-124; Erickson et al (2006) Cancer Res. 66(8):1-8; Sanderson et al (2005) Clin. Cancer Res. 11:843-852; Jeffrey et al (2005) J. Med. Chem. 48:1344-1358; Hamblett et al (2004) Clin. Cancer Res. 10:7063-7070). По отношению к селективности антитела и локализации опухоли многие известные опухолевые маркеры оказались неэффективными мишенями для ADC по ряду причин, включающих низкую экспрессию, отсутствие интернализации, шеддинг и т.д. Выбор подходящих составных частей ADC из лекарственных средств также в прошлом оказался проблематичным. Различные средства были предложены для применения в ADC, включающие фрагменты лекарственных средств, которые придают цитотоксические и цитостатические эффекты посредством механизмов, включающих связывание тубулина, связывание ДНК, ингибирование протеасом и/или топоизомеразы. Несмотря на некоторый успех, некоторые цитотоксические лекарственные средства имеют тенденцию становиться неактивными или менее активными, когда их конъюгируют с крупными антителами или лигандами белковых рецепторов. Соответственно, выбор соответствующего целенаправленного или связывающегося с клеткой средства и эффективного лекарственного средства в виде полезной нагрузки в качестве составных частей ADC является важным для предоставления соединений, проявляющих желательный клинический профиль.

Один класс соединений, которые являются перспективным в качестве потенциальных полезных нагрузок ADC, представляет собой пирролобензодиазепины (ПБД). В этой связи ПБД обладают способностью распознавать специфичные последовательности ДНК, включающими предпочтительную последовательность PuGPu, и связываться с ними. Первый противоопухолевый антибиотик из ПБД, антрамицин, был обнаружен в 1965 г. (Leimgruber, et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5793-5795 (1965); Leimgruber, et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5791-5793 (1965)). С тех пор, сообщалось о ряде природных ПБД,

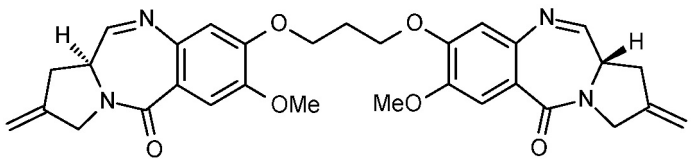
и были разработаны свыше 10 синтетических путей до разнообразных аналогов (Thurston, et al., Chem. Rev.1994, 433-465 (1994); Antonow, D. and Thurston, D.E., Chem. Rev.2011 111 (4), 2815-2864). Члены семейства включают аббеймицин (Hochlowski, et al., J. Antibiotics, 40, 145-148 (1987)), чикамицин (Konishi, et al., J. Antibiotics, 37, 200-206 (1984)), DC-81 (Патент Японии 58-180 487; Thurston, et al., Chem. Brit., 26, 767-772 (1990); Bose, et al., Tetrahedron, 48, 751-758 (1992)), мазетрамицин (Kuminoto, et al., J. Antibiotics, 33, 665-667 (1980)), неотрамицины A и B (Takeuchi, et al., J. Antibiotics, 29, 93-96 (1976)), поротрамицин (Tsunakawa, et al., J. Antibiotics, 41, 1366-1373 (1988)), протракарцин (Shimizu, et al, J. Antibiotics, 29, 2492-2503 (1982); Langley and Thurston, J. Org. Chem., 52, 91-97 (1987)), сибаномицин (DC-102)(Hara, et al., J. Antibiotics, 41, 702-704 (1988); Itoh, et al., J. Antibiotics, 41, 1281-1284 (1988)), сибиромицин (Leber, et al., J. Am. Chem. Soc., 110, 2992-2993 (1988)) и томамицин (Arima, et al., J. Antibiotics, 25, 437-444 (1972)).

ПБД имеют общую структуру:



Они отличаются по числу, типу и положению заместителей, как в их ароматических кольцах A, так и пирроло-кольцах C, и по степени замещения C-кольца. В B-кольце присутствует либо имин (N=C), карбиноламин (NH-CH(OH)) или метиловый эфир карбиноламина (NH-CH(OMe)) в положении N10-C11, которое является электрофильным центром, ответственным за алкилирование ДНК. Все из известных природных продуктов имеют (S)-конфигурацию по хиральному положению C11a, которое обеспечивает их правосторонним поворотом при наблюдении от C-кольца в направлении A-кольца. Это придает им соответствующую трехмерную форму для структуры, изоспиральной малой бороздке B-формы ДНК, приводящей к точной подгонке на участке связывания (Kohn, In Antibiotics III. Springer-Verlag, New York, pp. 3-11 (1975); Hurley and Needham-VanDevanter, Acc. Chem. Res., 19, 230-237 (1986)). Их способность образовывать аддукт в малой бороздке, позволяет им препятствовать процессингу ДНК, следовательно, обеспечивает их применение противоопухолевых средств.

Особенно преимущественное пирролобензодиазепиновое соединение описано Gregson et al. (Chem. Commun. 1999, 797-798) как соединение 1, и Gregson et al. (J. Med. Chem. 2001, 44, 1161-1174) как соединение 4a. Данное соединение, также известное как SG2000, показано ниже:



SG2000

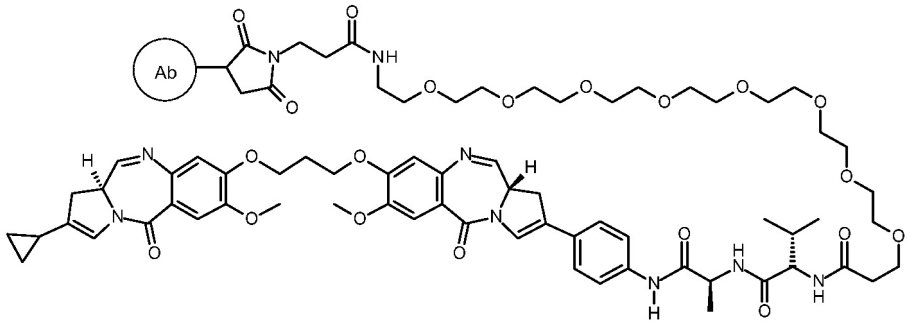
WO 2007/085930 описывает получение димерных ПБД соединений, имеющих линкерные группы для соединения со средством связывания с клеткой, таким как антитело. Линкер присутствует в мостике, связывающем мономерные блоки ПБД димера.

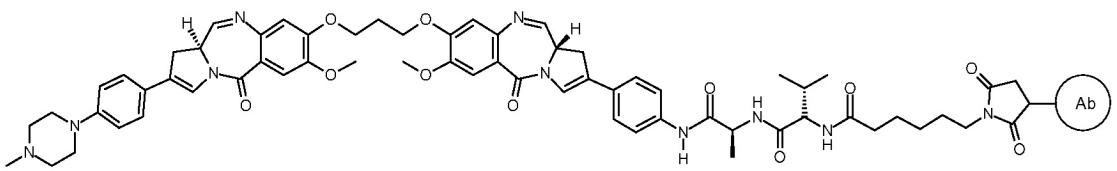
WO 2011/130598 описывает димерные ПБД соединения, имеющие линкерные группы для соединения со средством связывания с клеткой, таким как антитело. Линкер в этих соединениях присоединен к одному из доступных положений N10 и предпочтительно расщепляется под действием фермента на линкерную группу.

В то время как различные ПБД ADC оказались перспективными для лечения некоторых пролиферативных нарушений, в данной области остается потребность в клинически эффективных целенаправленных соединениях и способах применения таких соединений для лечения пролиферативных нарушений.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

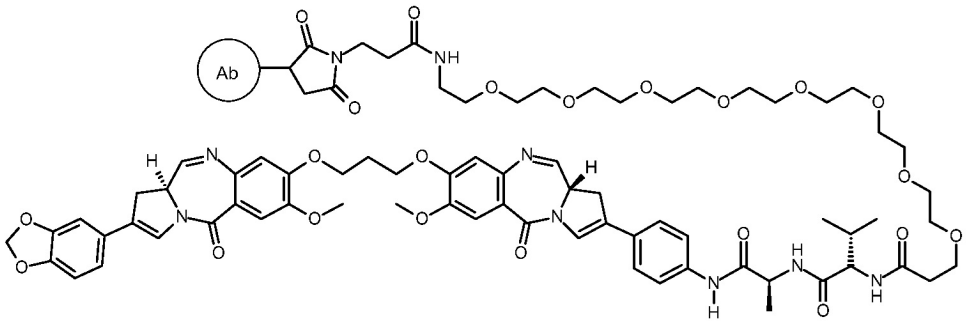
Эти и другие цели предусмотрены настоящим изобретением, которое, в широком смысле, направлено на способы, соединения, композиции и готовые изделия, содержащие некоторые конъюгаты антител с лекарственными средствами, содержащие выбранные ПБД, которые могут применяться при лечении нарушений, ассоциированных с DLL3 (например, пролиферативных нарушений или неопластических нарушений). В этой связи, настоящее изобретение предоставляет антитела с Дельта-подобным лигандом 3 (или DLL3), конъюгированные с выбранными ПБД, которые эффективно целенаправленно действуют на опухолевые клетки и/или раковые стволовые клетки, и могут применяться для лечения пациентов, страдающих от самых разных пролиферативных нарушений и любых их распространений, повторных проявлений, рецидивов или метастазов. В широком аспекте, настоящее изобретение относится к антителам с Дельта-подобным лигандом 3 (DLL3), конъюгированных с выбранными пирролобензодиазепинами, для обеспечения DLL3-иммуноконъюгатов, по существу приведенных в виде ADC1 - 5 непосредственно ниже. Соответственно, в одном аспекте изобретение направлено на конъюгат, выбранный из группы, состоящей из


Ab
O
N
NH
H
O
N
O
O
O



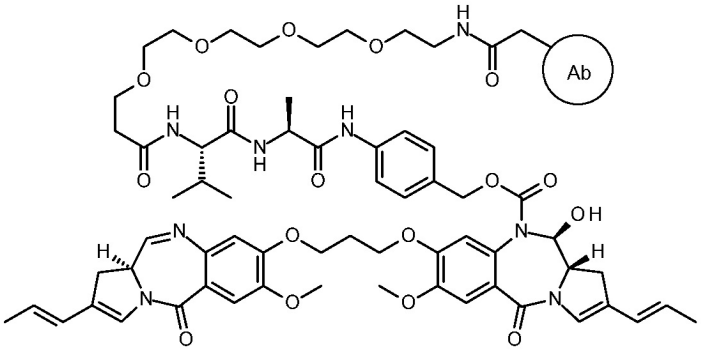
ADC 2

,



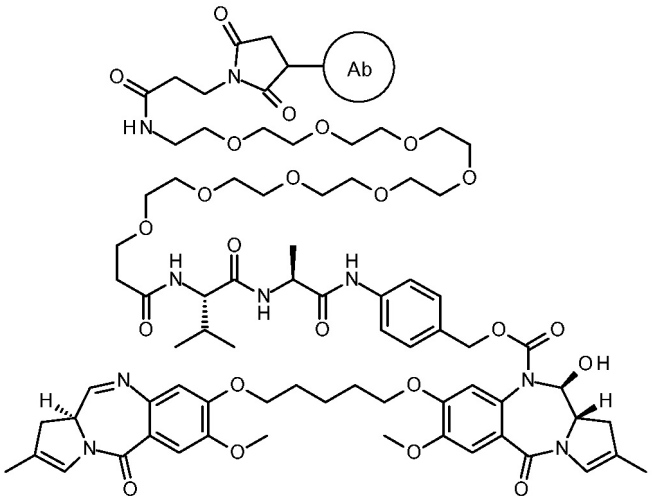
ADC 3

,



ADC 4

и



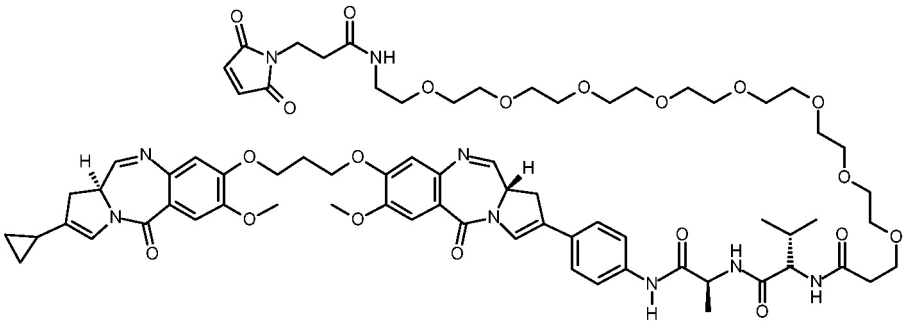
ADC 5

где Ab содержит анти-DLL3 антителоо или его иммунореактивный фрагмент. Конъюгирование с фрагментом линкерного лекарственного средства в каждом из конъюгатов происходит предпочтительно через свободный тиол в анти-DLL3 антителое.

В других аспектах настоящее изобретение включает в себя композицию, содержащую ADC 1, композицию, содержащую ADC 2, композицию, содержащую ADC 3, композицию, содержащую ADC 4 или композицию, содержащую ADC 5.

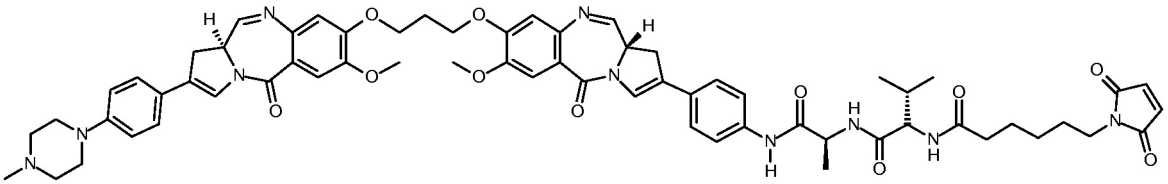
Как указано, такие конъюгаты могут применяться для лечения, контроля, устранения или профилактики пролиферативных нарушений или их повторных проявлений или прогрессирования. Выбранные варианты осуществления настоящего изобретения предоставляют применение таких Конъюгат DLL3ов, для иммунотерапевтического лечения злокачественных новообразований, предпочтительно включающего в себя уменьшение опухоли, инициирующей частоту распространения клеток. Раскрытые ADC могут применяться по отдельности или совместно с широким рядом противоопухолевых соединений, таких как химиотерапевтические или иммунотерпевтические средства (например, терапевтические антитела) или модификаторы биологического ответа. В других выбранных вариантах осуществления, два или более дискретных конъюгата DLL3 антитела с лекарственным средством могут применяться в комбинации, чтобы обеспечить усиленные антинеопластические эффекты.

В еще одном аспекте, приведенном в прилагаемых Примерах, изобретение предоставляет способ получения ADC1 - 5, включающий в себя конъюгирование соединения, выбранного из группы, состоящей из



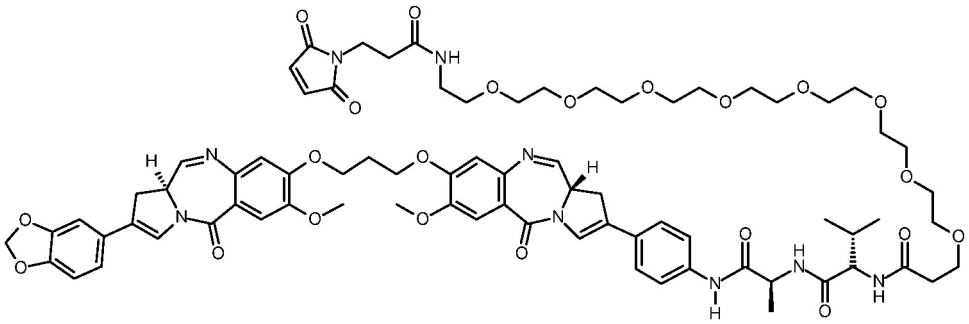
DL1

,



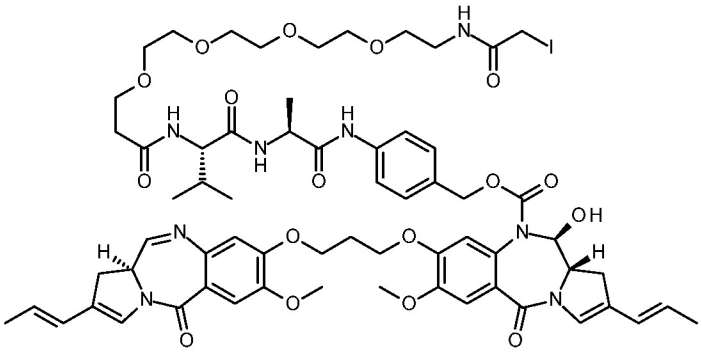
DL2

,



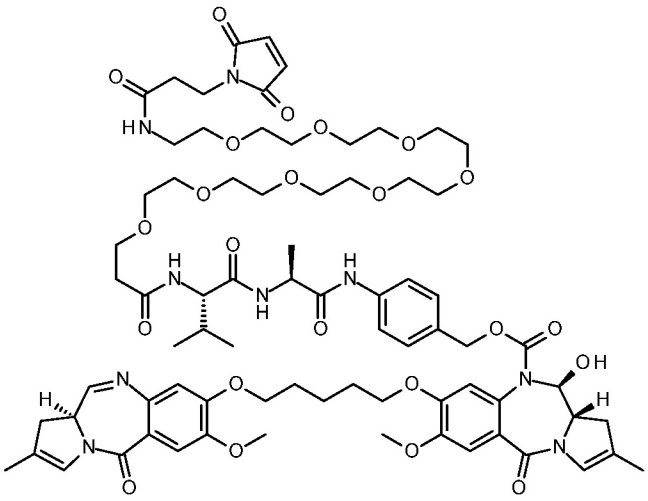
DL3

,



DL4

и



DL5

с анти-DLL3 антителоом или его иммунореактивным фрагментом. Для целей далее рассматриваемой заявки DL будет применяться как аббревиатура для “лекарственное средство-линкер” и будет содержать линкеры лекарственного средства 1-5 (т.е., DL1, DL2, DL3, DL4 и DL5), приведенные выше.

Следуеит принимать во внимание, что прилагаемый к линкеру концевой малеимидо-фрагмент (DL1-DL3 и DL5) или йодацетамидный фрагмент (DL4) могут быть конъюгированы со свободными сульфгидрилом(сульфгидрилами) в выбранном DLL3 антителе с использованием принятых в данной области методов В дополнение к более подробному обсуждению ниже, путь синтеза к каждому соединению из DL 1-5 предоставлен в Примере 1, прилагаемому к данному документу, в то время как специфичные способы конъюгирования таких соединений для предоставления ADC 1-5 приведены в Примере 7.

Отмечаем, что для целей рассматриваемой заявки следует принимать во внимание, что термины “модулятор” и “антитело” могут применяться взаимозаменяемо, если иное не предписано контекстом. Аналогично, все термины “анти-Конъюгат DLL3” и

“Конъюгат DLL3”, или просто “конъюгат”, относятся к соединениям, приведенным в виде ADC 1-5, содержащих анти-DLL3 антителоо, и могут применяться взаимозаменяемо если иное не предписано контекстом.

При любых обстоятельствах эти и другие цели предусмотрены настоящим изобретением, которое, в широком смысле, направлено на вышеуказанные Конъюгат DLL3ы и ассоциированные способы, композиции и готовые изделия, которые могут применяться при лечении нарушений, ассоциированных с DLL3 (например, пролиферативных нарушений или неопластических нарушений). В этой связи, настоящее изобретение предоставляет конъюгаты антитела Дельта-подобного лиганда 3 (или DLL3), которые эффективно целенаправленно действуют на опухолевые клетки и/или раковые стволовые клетки и могут применяться для лечения пациентов, страдающих от самых различных злокачественных новообразований. Как будет обсуждаться более подробно в данном документе, существуют по меньшей мере две изоформы или два варианта DLL3 природного происхождения, и раскрытые модуляторы могут включать в себя или селективно ассоциироваться с одной или другой изоформой или с обеими. Более того, в некоторых вариантах осуществления раскрытые модуляторы DLL3 могут дополнительно взаимодействовать с одним или более членами семейства DLL (например, DLL1 или DLL4) или, в других вариантах осуществления, могут генерироваться и выбираться таким образом, чтобы ассоциироваться или взаимодействовать исключительно с одной или более изоформами DLL3.

Следует дополнительно принимать во внимание, что раскрытые конъюгаты антитела с лекарственным средством могут содержать любой модулятор, антитело или его иммунореактивный фрагмент, который распознает, конкурирует с, является агонистом, является антагонистом, взаимодействует, связывается или ассоциирует с детерминантой DLL3 (или ее фрагментом) и модулирует, настраивает, изменяет, регулирует, изменяет или модифицирует воздействие белка DLL3 на один или более физиологических путей и/или ингибирует или устраняет DLL3-ассоциированные клетки. Таким образом, в широком смысле, настоящее изобретение в целом направлено на Конъюгат DLL3ы и их применения. Кроме того, как всесторонне обсуждается ниже, такие конъюгаты антитела с лекарственным средством могут применяться для обеспечения фармацевтических композиций, применимых для профилактики, диагностики или лечения пролиферативных нарушений, включающих злокачественное новообразование.

Что касается ADC 1-5, следует принимать во внимание, что совместимые антитела могут принимать любую одну из ряда форм, включающих, например, поликлональные и моноклональные антитела, химерные, CDR-привитые, гуманизированные и человеческие антитела и иммунореактивные фрагменты и/или варианты каждого из вышеуказанных. Предпочтительные варианты осуществления будут включать в себя антитела, которые являются относительно неиммуногенными, такие как гуманизированные или полностью человеческие конструкции. Несомненно, принимая во внимание рассматриваемое раскрытие, квалифицированные специалисты в данной области смогут легко идентифицировать одну или более областей, определяющих комплементарность, (CDR) ассоциированных с модуляторами вариабельных областей тяжелой и легкой цепи DLL3-антитела и применять эти CDR, чтобы конструировать или производить химерные, гуманизированные или CDR-привитые антитела без излишнего экспериментирования. Соответственно, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления компонент DLL3-антитела раскрытых ADC содержит антитело, которое включает в себя одну или более областей, определяющих комплементарность (CDR), как определено на ФИГУРАХ 3A и 3B, и является производным иллюстративных

смежных легкой (ФИГ. 3A) или тяжелой (ФИГ. 3B) цепи мышиных вариабельных областей (SEQ ID NO: 21-387, нечетные номера), приведенных в них. Также на ФИГ. 3 показаны иллюстративные гуманизированные (CDR привитые) последовательности вариабельной области легкой и тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 389-407. В предпочтительных вариантах осуществления антитела, содержащие CDR, приведенные на ФИГУРАХ 3A и 3B будут содержать моноклональные антитела и, даже в более предпочтительных вариантах осуществления, будут содержать химерные, CDR-привитые или гуманизированные антитела. Иллюстративные последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующие каждую из аминокислотных последовательностей, приведенных на ФИГУРАХ 3A и 3B прилагаются в данном документе в списке последовательностей.

В еще одном варианте осуществления, антитело изобретения включает в себя вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, которые являются гомологичными аминокислотным последовательностям иллюстративных антител, описанн в данном документе, и, где антитела сохраняют желательные функциональные свойства анти-DLL3 антитело изобретения.

Более конкретно, в избранных вариантах осуществления, антитела, включенные в любой из ADC 1-5, могут включать в себя антитело или его иммунореактивный фрагмент, имеющие вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи, где указанная вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60% является гомологичной аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 305, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 325, SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 333, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 345, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 353, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 361, SEQ ID NO: 365, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 381 и SEQ ID NO: 385, и, где указанная вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60% является гомологичной аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 139 SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 147, SEQ ID

NO: 151, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 283, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 307 SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 315, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 331, SEQ ID NO: 335, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 343, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 355, SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 363, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 371, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 379, SEQ ID NO: 383 и SEQ ID NO: 387. В других предпочтительных вариантах осуществления выбранные модуляторы будут содержать вариабельные области тяжелой и легкой цепи, которые на 65, 70, 75 или 80% являются гомологичными вышеуказанным мышиным последовательностям. В еще других вариантах осуществления модуляторы будут содержать аминокислотные последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи, которые на 85, 90 или даже 95% являются гомологичными раскрытым мышиным последовательностям. В связи с эти, следует принимать во внимание, что гуманизированные антитела, полученные из антител мышиного происхождения обычно имеют вариабельные области тяжелой и легкой цепи, которые предпочтительно на от приблизительно 70% до приблизительно 85% являются гомологичными относительно исходных антител. Путем сравнения гуманизированные антитела будут обычно иметь вариабельные области тяжелой и легкой цепи, которые предпочтительно на от приблизительно 80% до приблизительно 95% являются гомологичными с такими же областями акцепторных человеческих антител.

В других предпочтительных вариантах осуществления выбранные антитела будут включать в себя одну или более CDR, полученные из любой из приведенных выше аминокислотных последовательностей вариабельной области легкой и тяжелой цепи. Соответственно, избранные варианты осуществления изобретения включают модулятор DLL3, содержащий одну или более CDR из любой одной из SEQ ID NO:21-387, нечетные номера. Предпочтительно, антитела будут содержать три CDR легкой цепи, полученные из единственной аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи, приведенной на ФИГ. 3A, и три CDR тяжелой цепи, полученные из единственной аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи, приведенной на ФИГ. 3B. Например, иллюстративные антитела могут содержать три CDR легкой цепи, полученные из единственной аминокислотной последовательности, вариабельной области легкой цепи, приведенной на ФИГ. 3A, и три CDR тяжелой цепи из единственной аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи, приведенной на ФИГ. 3B, где вариабельные области легкой цепи и тяжелой цепи происходят из одного и того же клона. В еще других вариантах осуществления конъюгаты рассматриваемого изобретения будут содержать антитело или его иммунореактивный фрагмент, который конкурирует за связывание с любым из приведенных выше модуляторов.

Таким образом, еще один аспект изобретения содержит ADC, включающий в себя антитела, полученные или произведенные из SC16.3, SC16.4, SC16.5, SC16.7, SC16.8, SC16.10, SC16.11, SC16.13, SC16.15, SC16.18, SC16.19, SC16.20, SC16.21, SC16.22, SC16.23, SC16.25, SC16.26, SC16.29, SC16.30, SC16.31, SC16.34, SC16.35, SC16.36, SC16.38, SC16.41, SC16.42, SC16.45, SC16.47, SC16.49, SC16.50, SC16.52, SC16.55, SC16.56, SC16.57, SC16.58,

SC16.61, SC16.62, SC16.63, SC16.65, SC16.67, SC16.68, SC16.72, SC16.73, SC16.78, SC16.79, SC16.80, SC16.81, SC16.84, SC16.88, SC16.101, SC16.103, SC16.104, SC16.105, SC16.106, SC16.107, SC16.108, SC16.109, SC16.110, SC16.111, SC16.113, SC16.114, SC16.115, SC16.116, SC16.117, SC16.118, SC16.120, SC16.121, SC16.122, SC16.123, SC16.124, SC16.125, SC16.126, SC16.129, SC16.130, SC16.131, SC16.132, SC16.133, SC16.134, SC16.135, SC16.136, SC16.137, SC16.138, SC16.139, SC16.140, SC16.141, SC16.142, SC16.143, SC16.144, SC16.147, SC16.148, SC16.149 и SC16.150; или любого из идентифицированных выше антител или их химерных или гуманизированных версий. В других вариантах осуществления ADC изобретения будут содержать DLL3-антитело, имеющее одно или более CDR, например, одно, два, три, четыре, пять или шесть CDR, из любого из вышеуказанных модуляторов.

В еще одном аспекте настоящее изобретение будет включать в себя конъюгат, где анти-DLL3 антителоо или его иммунореактивный фрагмент содержит вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи, где указанная вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, произведенную из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 305, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 325, SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 333, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 345, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 353, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 361, SEQ ID NO: 365, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 381 и SEQ ID NO: 385, и, где указанная вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, производную от аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 139 SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 283, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 303,

SEQ ID NO: 307 SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 315, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 331, SEQ ID NO: 335, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 343, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 355, SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 363, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 371, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 379, SEQ ID NO: 383 и SEQ ID NO: 387. Например, такие антитела могут включать вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи одного и того же клона, идентифицированного на ФИГУРАХ 3A и 3B.

В еще других совместимых вариантах осуществления конъюгаты антитела с лекарственным средством рассматриваемого изобретения будут содержать одно из CDR-привитых или гуманизированных DLL3 антител hSC16.13, hSC16.15, hSC16.25, hSC16.34 и hSC16.56.

Другие варианты осуществления направлены на ADC, содержащие антитело, где указанное антитело содержит:

легкую цепь антитела, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 408, CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 409 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 410; и

тяжелую цепь антитела, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 411, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 412 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 413.

В еще одном варианте осуществления изобретение направлено на ADC, содержащие антитело, где указанное антитело содержит:

легкую цепь антитела, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 414, CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 415, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 416; и

тяжелую цепь антитела, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 417, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 418, и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 419.

В еще одном варианте осуществления изобретение направлено на ADC, содержащие антитело, где указанное антитело содержит:

легкую цепь антитела, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 420, CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 421, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 422; и

тяжелую цепь антитела, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 423, CDR2 вариабельную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 424, и CDR3 вариабельную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 425.

В еще одном варианте осуществления изобретение направлено на ADC, содержащее антитело, где указанное антитело содержит:

легкую цепь антитела, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 426, CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 427, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 428; и

тяжелую цепь антитела, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи,

содержащую SEQ ID NO: 429, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 430, и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 431.

В еще одном варианте осуществления изобретение направлено на ADC, содержащие антитело, где указанное антитело содержит:

легкую цепь антитела, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 432, CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 433, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 434; и

тяжелую цепь антитела, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 435, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 436, и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 437.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления каждое из вышеуказанных антител содержит гуманизированные антитела. Более того, как описанл в данном документе, последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие такие иллюстративные гуманизированные вариабельные области тяжелой и легкой цепи, приведены в прилагаемом списке последовательностей.

В дополнение, один аспект изобретения может содержать терапевтическую ассоциацию DLL3 полипептидов с раковыми стволовыми клетками. Таким образом, в некоторых других вариантах осуществления изобретение будет включать в себя Конъюгат DLL3 ADC 1-5, который уменьшает частоту распространения клеток, инициирующих опухоль, при введении субъекту. Предпочтительно, уменьшение частоты распространения будет определяться с использованием анализа методом серийных разведений in vitro или in vivo. В особенно предпочтительных вариантах осуществления такой анализ может проводиться с использованием анализа методом серийных разведений in vivo, включающим в себя пересадку живых человеческих опухолевых клеток в иммунодефицитным мышам. Альтернативно, анализ методом серийных разведений может проводиться с использованием анализа методом серийных разведений in vitro, включающего в себя депонирование серийных разведений живых человеческих опухолевых клетк при условиях поддержания колонии in vitro. В обоих случаях, анализ, вычисление или количественная оценка снижения частоты распостранения будут предпочтительно включать применение статистики распределения Пуассона для обеспечения точного учета. Следует принимать во внимание, что, в то время как такие методы количественной оценки являются предпочтительными, другие, менее трудоемкие методологии, такие как проточная цитометрия или иммуногистохимия также могут применяться для обеспечения желательных значений и, соответственно, явным образом рассматриваются, как включенные в объем рассматриваемого изобретения. В таких случаях уменьшение частоты распространения может также определяться с использованием проточного цитометрического анализа или иммуногистохимическог обнаружения поверхностных маркеров опухолевой клетки, известных как обогащающие клетки, инициирующие опухоли.

В этой связи, следует принимать во внимание, что настоящее изобретение основано, по меньшей мере, частично, на открытии того, что иммуногены DLL3 являются терапевтически ассоциированными с поддерживающими опухоль клетками (т.е., раковыми стволовыми клетками), которые вовлечены в этиологию различных пролиферативных нарушений, включающих неоплазию. Более конкретно, рассматриваемая заявка раскрывает, что введение раскрытых Конъюгат DLL3ов может

опосредовать, уменьшать, истощать, ингибировать или устранять туморогенную передачу сигналов клетками, инициирующими опухоли (например, снижение частоты распространения клеток, инициирующих опухоли). Такая пониженная передача сигналов, либо посредством истощения, нейтрализации, уменьшения, устранения, перепрограммирования или сайленсинга клеток, инициирующих опухоли, или посредством модификации морфологии опухолевых клеток (например, индуцированной дифференциации, разрушения ниши), в свою очередь позволяет проводить более эффективное лечение нарушений, ассоциированных с DLL3, посредством ингибирования онкогенеза, поддержания опухоли, распространения и/или метастазирования и повторного проявления.

Помимо вышеуказанной ассоциации с раковыми стволовыми клетками, очевидно, что bзоформы DLL3 могут быть вовлечены в рост, повторное проявление или метастатический потенциал опухолей, содержащих или проявляющих нейроэндокринные признаки или фенотипические детерминанты. Для целей рассматриваемого изобретения такие опухоли будут включать нейроэндокринные опухоли и псевдонейроэндокринные опухоли. Вмешательство в пролиферацию таких онкогенных клеток с использованием новых Конъюгат DLL3ов, описанных в данном документе, могут, таким образом, уменьшать тяжесть или лечить расстройство посредством более чем одного механизма (например, инициирующего опухоль восстановления клеток и разрушения сигнального пути онкогенного пути), чтобы предоставить аддитивные или синергистические эффекты. Еще другие предпочтительные варианты осуществления могут воспользоваться преимуществами клеточной интернализации белка DLL3 клеточной повнрхности, чтобы доставить присоединенное противоопухолевое средство. В данной связи следует принимать во внимание, что настоящее изобретение не ограничивается каким-либо конкретным механизмом действия, но скорее охватывает широкое применение раскрытых модуляторов для лечения нарушений, ассоциированных с DLL3 (включающих различные неоплазии).

В еще других предпочтительных вариантах осуществления модуляторы будут ассоциироваться или связываться с специфичными эпитопом, частью, мотивом или доменом DLL3. Как будет обсуждаться довольно подробно ниже, обе изоформы DLL3 включают идентичную внеклеточную область (см. ФИГ. 2), содержащую по меньшей мере N-терминальный домен, DSL (Дельта/Пиловидный/лаг-2) домен и шесть EGF-подобных доменов (т.е., EGF1-EGF6). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления модуляторы будут связываться или ассоциироваться с N-терминальным доменом DLL3 (т.е. аминокислотами 27-175 в зрелом белке), в то время как в других выбранных вариантах осуществления модуляторы будут ассоциироваться с доменом DSL (т.е. аминокислотами 176-215 DLL3) или эпитопом в этом месте. Другие аспекты рассматриваемого изобретения включают антитела, которые ассоциируются или связываются со специфичным эпитопом, расположенным в конкретном EGF-подобном домене DLL3. В данной связи конкретный модулятор может ассоциироваться или связываются с эпитопом, расположенном в EGF1 (аминокислоты 216-249), EGF2 (аминокислоты 274-310), EGF3 (аминокислоты 312-351), EGF4 (аминокислоты 353-389), EGF5 (аминокислоты 391-427) или EGF6 (аминокислоты 429-465). Конечно, следует принимать во внимание, что каждый из вышеуказанных доменов может содержать более одного эпитопа и/или более одного бина. В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретение будет включать антитело, которое связывается, взаимодействует или ассоциируется с доменом DSL или эпитопом в этом месте. В других предпочтительных вариантах осуществления изобретение будет включать антитела,

которые связываются, взаимодействуют или ассоциируются с конкретным EGF-подобным доменом или эпитопом в этом месте. В еще других предпочтительных вариантах осуществления модуляторы будут связываться, взаимодействовать или ассоциировать с N-терминальным доменом или эпитопом в этом месте.

Что касается “бинов” модулятора или антитела, следует принимать во внимание, что антиген DLL3 может быть проанализирован или картирован посредством связывания конкурентных антител с использованием методов, принятых в данной области, для определения специфичных бинов, расположенных на белке или вдоль него. В то время, как обсуждается и показано в Примерах ниже, две антитела (одно из которых может называться “референтным антителом” “очерчивающим бин антителом” или “очерчивающим антителом”) могут считаться находящимися в одинаковом бине, если они конкурируют друг с другом за связывание с целевым антигеном. В таких случаях эпитопы субъектного антитела могут быть идентичными, по существу идентичными идентичн или достаточно близкими (либо в линейном смысле, где они разделены несколькими аминокислотами или конформационно), таким образом, что оба антитела стерически или элекростатически ингибируются или заранее исключаются из связывания с антигеном. Такие определенные бины могут быть, как правило, ассоциированы с некоторыми доменами DLL3 (например, референтное антитело будет связываться с эпитопом, содержащемся в специфичном домене), хотя корреляция не всегда бывает точной (например, может быть более одного бина в домене или бин может быть определен конформационно и содержать более одного домена). Следует принимать во внимание, что специалисты в данной области могут леко определить взаимосвязь между доменами DLL3 и эмпирически определенными бинами.

В отношении настоящего изобретения анализ конкурентного связывания с использованием методов, принятых в данной области, (например, ELISA, поверхностный плазмонный резонанс или интерферометрия биослоя) определил по меньшей мере девять различных бинов, каждый из которых, как было обнаружено, содержит ряд модуляторов антитела. Для целей рассматриваемого раскрытия девять бинов были проименованы от бина A до бина I. Таким образом, в избранных вариантах осуществления, настоящее изобретени будет содержать конъюгат антитела с лекарственным средством ADC 1-5, находящийся в бине, выбранном из группы, состоящей из бина A, бина B, бина C, бина D, бина E, бина F, бина G, бина H и бина I.

В других вариантах осуществления конъюгаты настоящего изобретения содержат антитело, находящееся в бине, определенном референтным антителом, выбранным из группы, состоящей из SC16.3, SC16.4, SC16.5, SC16.7, SC16.8, SC16.10, SC16.11, SC16.13, SC16.15, SC16.18, SC16.19, SC16.20, SC16.21, SC16.22, SC16.23, SC16.25, SC16.26, SC16.29, SC16.30, SC16.31, SC16.34, SC16.35, SC16.36, SC16.38, SC16.41, SC16.42, SC16.45, SC16.47, SC16.49, SC16.50, SC16.52, SC16.55, SC16.56, SC16.57, SC16.58, SC16.61, SC16.62, SC16.63, SC16.65, SC16.67, SC16.68, SC16.72, SC16.73, SC16.78, SC16.79, SC16.80, SC16.81, SC16.84, SC16.88, SC16.101, SC16.103, SC16.104, SC16.105, SC16.106, SC16.107, SC16.108, SC16.109, SC16.110, SC16.111, SC16.113, SC16.114, SC16.115, SC16.116, SC16.117, SC16.118, SC16.120, SC16.121, SC16.122, SC16.123, SC16.124, SC16.125, SC16.126, SC16.129, SC16.130, SC16.131, SC16.132, SC16.133, SC16.134, SC16.135, SC16.136, SC16.137, SC16.138, SC16.139, SC16.140, SC16.141, SC16.142, SC16.143, SC16.144, SC16.147, SC16.148, SC16.149 и SC16.150. В еще других вариантах осуществления ADC изобретения будет включать антитела из бина A, антитела из бина B, антитела из бина C, антитела из бина D, антитела из бина E, антитела из бина F, антитела из бина G,антитела из бина H или антитела из бина I. Еще другие предпочтительные варианты осуществления будут включать модулятор

референтного антитела и любое антитело, которое конкурирует с референтным антителом.

Термин “кокурирует” или “конкурирующее антитело”, когда используется в контексте раскрытых модуляторов, означает конкуренцию за связывание между антителами, как определяют посредством анализа, в котором референтное антитело или иммунологически функциональный фрагмент по существу предотвращает или ингибирует (например, боле чем на 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%.) специфическое связывание тестируемого антитела с общим антигеном. Совместимые способы определения такой конкуренции включают известные методы, такие как, например, интерферометрия биослоя, поверхностный плазмонный резонанс, проточная цитометрия, конкурентный ELISA, и т.д.

Настоящее изобретение также предоставляет наборы или устройства и ассоциированные методы, в которых используют конъюгаты DLL3, раскрытые в данном документе, и фармацевтические композиции конъюгатов DLL3, раскрытых в данном документе, которые являются применимыми для лечения расстройств, ассоциированных с DLL3, таких как злокачественное новообразование. С этой целью, настоящее изобретение предпочтительно предоставляет готовое изделие, применимое для лечения расстройств, ассоциированных с DLL3, включающее емкость, содержащую конъюгат антитела с лекарственным средством из ADC1 - 5 и информационный обучающий материал по применению конъюгатов для лечения, облегчения протекания или предотвращения расстройства, ассоциированного с DLL3, или прогресстрования или повторного его проявления.

Вышеизложенное представляет собой краткое содержание сущности, и, таким образом, содержит, по необходимости, упрощения, обобщения, и пропуски подробностей; следовательно, специалисты в данной области смогут понять, краткое содержание сущности изобретения является только иллюстративным и не предназначено для ограничения никаким образом. Другие аспекты, признаки, и преимущества способов, композиций и/или устройств и/или другой субъектный материал, описанный в данном документе, станет очевидным из положений, изложенных в данном документе. Краткое содержание предоставлено, чтобы ввести в выбор концепций в упрощенной форме, которые дополнительно описаны ниже в Подробном Описании. Это краткое содержание не предназначено, ни для того, чтобы идентифицировать ключевый признаки или отличительные признаки заявленного предмета изобретения, ни для применения в качестве вспомогательного материала при определении объема заявленного предмета.

Краткое описание чертежей

ФИГ. 1 предоставляет выравнивание последовательностей двух изоформ белка DLL3 (SEQ ID NO: 1 и 2).

ФИГ. 2 предоставляет схематическое представление внеклеточной области белка DLL3, иллюстрирующее положения различных доменов.

ФИГ. 3A и 3B предоставляют, в табличной форме, смежные аминокислотные последовательности (SEQ ID NO: 21-407, с нечетными номерами) вариабельных областей легкой и тяжелой цепи ряда мышиных и гуманизированных иллюстративных антител к DLL3, совместимых с раскрытыми конъюгатами антител с лекарственным средством, выделенных, клонированных и сконструированных, как описано в Примерах в данном документе.

ФИГ. 4 отображает, в схематическом виде, результаты анализа на доменом уровне картирования иллюстративных модуляторов DLL3, выделенных, клонированных и сконструированных, как описано в Примерах в данном документе.

На ФИГ. 5 приведены биохимические и иммунологические свойства иллюстративных модуляторов DLL3, представленные в табличном формате.

ФИГ. 6 предоставляет список иллюстративных конъюгатов антител с лекарственным средством, генерированных согласно рассматриваемому раскрытию.

Подробное описание изобретения

I. ВВЕДЕНИЕ

В то время как настоящее изобретение может воплощаться во многих различных формах, раскрытыми в данном документе являются их конкретные иллюстративные варианты осуществления, которые демонстрируют на примерах принципы изобретения. Ледует особенно отметить, что настоящее изобретени не ограничивается конкретными иллюстрированными вариантами осуществления. Более того, любые заголовки разделов, используемые в данном документе, приводятся только для организационных целей, и не рассматриваются как ограничивающие описанный предмет. Окончательно, для целей рассматриваемого раскрытия все идентифицирующие последовательности Инвентарные номера можно найти в базе данных NCBI референтных последовательностей (RefSeq) и/или в архивируемой базе данных последовательностей NCBI GenBank®, если не отмечено иначе.

Как обсуждается выше, было обнаружено, что фенотипические детерминанты DLL3 являются клинически ассоциированными с различными пролиферативными нарушениями, включающими неоплазию, проявляющую нейроэндокринные признаки, и, что белок DLL3 и его варианты или изоформы предоставляют применимые опухолевые маркеры, которые могут использоваться при лечении родственных заболеваний. В данной связи, настоящее изобретение предоставляет ряд конъюгатов антител с лекарственным средством, приведенных как ADC 1-5 выше, которые содержат целенаправленное средство анти-DLL3 антитело и ПБД полезную нагрузку. Как обсуждается более подробно ниже и приведено в прилагаемых Примерах, раскрытые DLL3 ADC являются особенно эффективными при устранении онкогенных клеток, и, следовательно, применимыми для лечения и профилактики некоторых пролиферативных нарушений или их прогрессирования или повторного проявления.

Более того, как показано в рассматриваемой заявке, было обнаружено, что маркеры DLL3 или детерминанты, такие как белок DLL3 клеточной поверхности являются терапевтически ассоциированными с раковыми стволовыми клетками (также известными, как опухолесохраняющие клетки) и могут эффективно использоваться для их устранения или подавления. Способность селективно снижать или устранять раковые стволовые клетки посредством применения конъюгированных модуляторов DLL3, раскрытых в данном документе, является удивительной в том, что такие клетки, как известно, в целом, являются резистентными ко многим общепринятым терапиям. Таким образом, эффективнность традиционных, а также более недавних способов целенаправленного лечения, часто ограничена существованием и/или возникновением резистентных раковых стволовых клеток, которые являются способными к сохранению роста опухоли, даже несмотря на эти разнообразные способы лечения. Дополнительно, детерминанты, ассоциированные с раковыми стволовыми клетками, часто создают слабые терапевтические мишени вследствие низкой или неустойчивой экспрессии, неспособности оставаться ассоциированными с опухолеобразующими клетками или неспособности присутствовать на клеточной поверхности. В резком противоречии с принципами предшествующего уровня, раскрытые сейчас конъюгаты антитела с лекарственным средством и способы эффективно преодолевают эту характерную резистентность и специфически устраняют, истощают, замедляют или инициируют

дифференциацию таких раковых стволовых клеток, нейтрализуя посредством этого их способность поддерживать или реиндуцировать лежащий в основе рост опухоли. Более того, так как экспрессия белка DLL3 в значительной степени ассоциирована с внутриклеточными расположениями, такими как Гольджи, было неизвестно, что такие фенотипические детерминанты могут успешно использоваться в качестве терапевтической мишени для специфичных ADC, как изложено в данном документе.

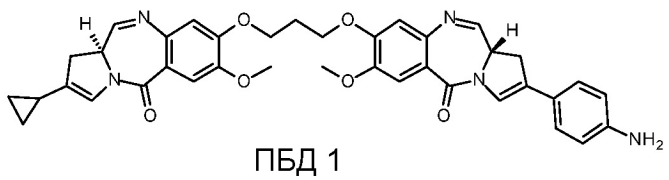
Таким образом, особенно примечательно, что конъюгаты DLL3, такие как раскрытые в данном документе, могут преимущественно применяться при лечении и/или предотвращении выбранных пролиферативных (например, неопластических) растройств или их прогрессирования или повторного проявления. Следует принимать во внимание, что, в то время, как предпочтительные варианты осуществления изобретения будут широко обсуждаться ниже, в частности, в отношении конкретных доменов, областей или эпитопов или в контексте раковых стволовых клеткок или опухолей, содержащих нейроэндокринные признаки, и их взаимодействий с раскрытыми конъюгатами антител с лекарственным средством, специалисты в данной области смогут понять, что объем рассматриваемого изобретения не ограничивается такими иллюстративными вариантами осуществления. В большей степени, наиболее обширные варианты осуществления настоящего изобретения и прилагаемая формула изобретения широким образом и выраженно направлены на раскрытые конъюгаты DLL3 и их применение при лечении и/или предотвращении разнообразных ассоциированных с DLL3 или опосредованных им расстройств, включающих неопластические или клеточные пролиферативные нарушения, вне зависимости от какого-либо конкретного механизма действия или специфически целевой опухоли, клнточного или молекулярного компонента.

В этой связи, и как демонстрируется в рассматриваемой заявке, неожиданно было обнаружено, что раскрытые конъюгаты DLL3 могут эффективно применяться для устранения или иным образом обезвреживания пролиферативных или онкогенных клеток и целенаправленного действия на эти клетки и лечения расстройств, ассоциированных с DLL3 (например, неоплазии). Как используют в данном документе “расстройство, ассоциированное с DLL3”, будет означать любое расстройство или заболевание (включая пролиферативные нарушения), которое отмечают, диагностируют, обнаруживают или идентифицируют посредством фенотипической аберрации генетических компонентов DLL3 или его экспрессии (“детерминанта DLL3”) в процессе протекания или этиологии заболевания или расстройства. В данной связи, DLL3 фенотипическая аберрация или детерминанта могут, например, включать повышенные или подавленные уровни экспрессии белка DLL3, аномальную экспрессию белка DLL3 на некоторых определяемых клеточных популяциях или аномальную экспрессию белка DLL3 на несоответствующей фазе или стадии жизненного цикла клеток. Несомненно, следует принимать во внимание, что аналогичные схемы экспрессии генотипических детерминант (например, уровней транскрипции мРНК) DLL3 также могут применяться для классификации, обнаружения или лечения расстройств, связанных с DLL3.

В отношении раскрытых конъюгатов, настоящее изобретение предоставляет димеры ПБД с линкером, соединенным с положением на одном из фрагментов ПБД и конъюгированные через линкер с модулятором антитела DLL3. Посредством этих тщательно сконструированных конфигураций конъюгат обеспечивает высвобождение активных ПБД соединений, которые, предпочтительно, не сохраняют какую-либо часть линкера. Таким образом, не присутствует никакого укороченного или линкерного остатка, который мог бы неблагоприятно воздействовать на реакционную способность ПБД полезнрй нагрузки. Таким образом, раскрытые конъюгаты DLL3 высвобождают

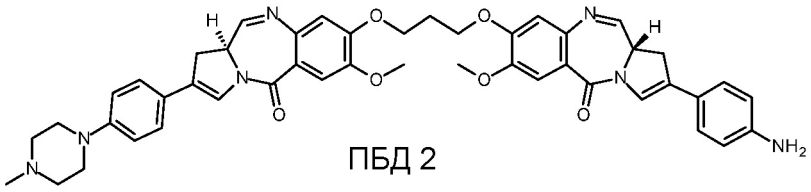
следующие димерные ПБД соединения при расщеплении линкера.

Конъюгат ADC 1 высвобождает соединение ПБД 1:



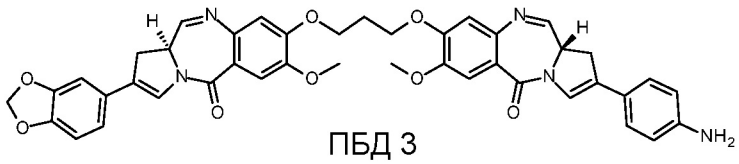
ПБД 1

Конъюгат ADC 2 высвобождает соединение ПБД 2:



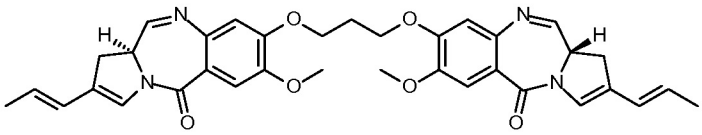
ПБД 2

Конъюгат ADC3 высвобождает соединение ПБД 3:



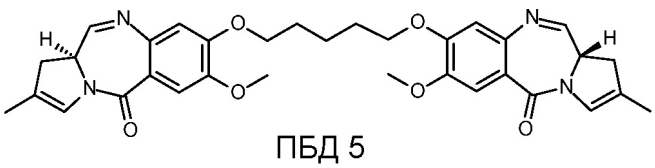
ПБД 3

Конъюгат ADC4 высвобождает соединение PBD4:



ПБД 4

Конъюгат ADC 5 высвобождает соединение ПБД 5:



ПБД 5

Соответственно, доставка токсичного соединения из ПБД 1, ПБД 2, ПБД 3, ПБД 4 или ПБД 5 достигается на желательном участке активации (т.е., внутри опухолеобразующей клетки) посредством ADC 1-5 через действие фермента, такого как катепсин, на соединяющую группу, и, в частности, на включенный дипептидный фрагмент валин-аланин. Как обсуждается более подробно ниже, локализованная доставка раскрытых ПБД цитотоксинов может обеспечить эффективное устранение нескольких типов онкогенных клеток со значительно меньшей токсичностью, чем при ассоциации с нецелевыми стандартными химиотерапиями.

В данной связи один аспект изобретения включает доставку соединения, выбранного

из группы, состоящей из ПБД 1, ПБД 2, ПБД 3, ПБД 4 и ПБД 5, включающую стадию введения конъюгата DLL3.

II. ФИЗИОЛОГИЯ DLL3

Сигнальный путь Нотч, впервые идентифицированный у C. elegans и Drosophila, и, как показано впоследствии, являющийся эволюционно консервативным от беспозвоночных до позвоночных, участвует в ряде фундаментальных биологических процессов, включающих нормальное эмбриональное развитие, гомеостаз взрослых тканей, и поддержание стволовых клеток (D'Souza et al., 2010; Liu et al., 2010). Сигнальный путь Нотч является решающим для различных клеточных типов во время спецификации, формирования и морфогенеза. Часто, это происходит посредством механизма латерального ингибирования, при котором клетки экспрессирующие Нотч лиганд(ы) принимают предопределенную судьбу клеток, все еще подавляя эту судьбу у примыкающих клеток посредством стимуляции сигнального пути Нотч (Sternberg, 1988, Cabrera 1990). Обнаружено, что этот выбор бинарной судьбы клеток, опосредованный сигнальным путем Нотч играет важную роль в многочисленных тканях, включающую развитие нервной системы (de la Pompa et al., 1997), гематопоэтической и иммунной систем (Bigas и Espinosoa, 2012; Hoyne et al, 2011; Nagase et al., 2011), кишечника (Fre et al., 2005; Fre et al., 2009), эндокринной поджелудочной железы (Apelqvist et al., 1999; Jensen et al., 2000), гипофиза (Raetzman et al., 2004), и диффузной нейроэндокринной системы (Ito et al., 2000; Schonhoff et al, 2004). Генерализованный механизм осуществления этого бинарного включения, по-видимому, является консервативным, несмотря на широкий диапазон относящихся к развитию систем, в которых Нотч играет важную роль; например, в клетках, где выбор предопределенной судьбы клеток определяют по транскрипционным регуляторам, известным как основные белки спираль-петля-спираль (bHLH), сигнальный путь Нотч приводит к активации класса реагирующих на Нотч генов, которые, в свою очередь, подавляют активность белков bHLH (Ball, 2004). Эти бинарные решения происходят в широком контексте имеющих отношение к развитию и сигнальных команд, которые поволяют сигнальному пути Нотч оказывать воздействие на пролиферацию или ингибировать ее, и запускать самообновление или ингибировать его.

У Drosophila, сигнальный путь Нотч опосредован, в первую очередь, одним геном Нотч-рецептора и двумя лигандными генами, известными как Пилообразный (Serrate) и Дельта (Delta) (Wharton et al, 1985; Rebay et al., 1991). У людей, существуют четыре известных Нотч-рецептора и пять DSL (Delta-Serrate LAG2) лигандов - два гомолога Serrate, известных как Jagged 1 и Jagged 2, и три гомолога Delta, называемых дельта-подобные лиганды или DLL1, DLL3 и DLL4. В целом, Нотч-рецепторы на поверхности принимающей сигнал клетки активируются при взаимодействии с лигандами, экспрессируемыми на поверхности протвоположной, посылающей сигнал клетки (называемом транс-взаимодействием). Эти транс-взаимодействия приводят к последовательности опосредованных протеазой расщеплений Нотч-рецептора. Впоследствии, внутриклеточный домен Нотч-рецептора становится свободным, чтобы перемещаться от мембраны к ядру, где он объединяется с семейством CSL транскрипционных факторов (RBPJ у людей) и преобразует их из транскрипционных репрессоров в активаторы Нотч-чувствительных генов.

Из человеческих Нотч-лигандов, DLL3 отличается тем, что он, по-видимому, неспособен к активации Нотч-рецептора через транс-взаимодействия (Ladi et al., 2005). Нотч-лиганды могут также взаимодействовать с Нотч-рецепторами цис-образом (на той же клетке), что приводит к ингибированию Нотч-сигнала, хотя точные механизмы

цис-ингибирования остаются неясными и могут варьировать в зависимости от лиганда (например, см. Klein et al., 1997; Ladi et al., 2005; Glittenberg et al., 2006). Два предполагаемых пути ингибирования включают модуляцию сигнального путь Нотч на клеточной поверхности посредством предотвращения транс-взаимодействий, или посредством снижения количества Нотч-рецептора на поверхности клетки посредством возмущения процессинга рецептора или физически вызывая удерживание рецептора в эндоплазматической сети или Гольджи (Sakamoto et al., 2002; Dunwoodie, 2009). Ясно, однако, что стохастические различия в экспрессии Нотч-рецепторов и лигандов на соседних клетках могут быть амплифицированы через как транскрипционные, так и нетранскрипционные процессы, и тонкие балансы цис- и транс-взаимодействий могут приводить к точной настройке Нотч-опосредованной трансдифференцировке дивергентных судеб клеток в соседних тканях (Sprinzak et al., 2010).

DLL3 (также известный как Дельта-подобный 3 или SCDO1) является членом Дельта-подобного семейства Нотч-лигандо DSL. Представительные ортологи белка DLL3 включают, но не ограничиваются перечисленным, человеческий (Учетный номер. NP_058637 и NP_982353), шимпанзе (Учетный номер. XP_003316395), мышиный (Учетный номер. NP_031892) и крысиный (Учетный номер. NP_446118). У людей, ген DLL3 состоит из 8 экзонов, охватывающих 9,5 kBp, расположенных на хромосоме 19q13. Чередующийся сплайсинг в последнем экзоне приводит к возникновению двух процессированных транскриптов, одного из 2389 оснований (Учетный номер. NM_016941), и одного из 2052 оснований (Учетный номер. NM_203486). Первый транскрипт кодирует белок из 618 аминокислот (Учетный номер. NP_058637; ФИГ. 1, SEQ ID NO: 1), в то время как последний кодирует белок из 587 аминокислот (Учетный номер. NP_982353; ФИГ. 1, SEQ ID NO: 2). Эти две белковые изоформы DLL3 имеют в целом 100% идентичности на протяжении их внеклеточных доменов и их трансмембранных доменов, отличаясь только тем, что более длинная изоформа содержит расширенный цитоплазматический хвост, содержащий 32 дополнительных остатка по карбокси-концу белка (ФИГ. 1). Биологическая уместность изоформ является неясной, несмотря на то, что обе изоформы могут быть обнаружены в опухолевой клетке.

В целом, DSL лиганды составлены из ряда структурных доменов: уникального N-терминального домена, сопровождаемого консервативным доменом DSL, множеством тандемных подобных эпидермальному фактору роста (EGF) повторов, трансмембранного домена, и цитоплазматического домена, не являющегося высококонсерватвным среди лигандов, но который содержит множество остатков лизина, которые являются потенциальными участками для убиквитинилирования по действием уникальных E3 убиквитинлигаз. Домен DSL является дегенеративным EGF-доменом, который является необходимым, но не достаточным для взаимодействий с Нотч-рецепторами (Shimizu et al., 1999). Дополнительно, первые два EGF-подобных повтора большинства DSL лигандов содержат более мелкий мотив последовательности белка, известный как DOS домен, который совместно взаимодействует с доменом DSL, при активации сигнального пути Нотч.

ФИГ. 2 предоставляет схематический чертеж внеклеточной области белка DLL3, иллюстрирующий общее соседнее положение шести EGF-подобных доменов, одиночного домена DSL и N-терминального домена. В целом, EGF домены распознают, как имеющие место при приблизительно аминокислотных остатках 216-249 (домен 1), 274-310 (домен 2), 312-351 (домен 3), 353-389 (домен 4), 391-427 (домен 5) и 429-465 (домен 6), с доменом DSL при приблизительно аминокислотных остатках 176-215 и N-терминальным доменом

при приблизительно аминокислотных остатках 27-175 hDLL3 (SEQ ID NO: 1 и 2). Как обсуждается более подробно в данном документе, и показано в Примерах ниже, каждый из EGF-подобных доменов, домена DSL и N-терминального домена содержит часть белка DLL3, определенную отличающейся аминокислотной последовательностью. Следует отметить, что, для целей рассматриваемого раскрытия соответствующие EGF-подобные домены могут именоваться от EGF1 до EGF6, причем EGF1 является наиболее близким к N-терминальной части белка. По отношению к структурному составу белка, один существенный аспект рассматриваемого изобретения состоит в том, что раскрытые модуляторы DLL3 могут генерироваться, изготавливаться, конструироваться или выбираться таким образом, чтобы взаимодействовать с выбранным доменом, мотивов или эпитопом. В некоторых случаях такие сайт-специфичные модуляторы могут обеспечить увеличенную реакционную способность и/или эффективность действия в зависимости от их первичного образа действия.

Следует отметить, что, как используют в данном документе, термины “зрелый белок” или “зрелый полипептид”, относятся к форме(формам) белка, продуцируемого посредством экспрессии в клетке млекопитающих. В целом, гипотетически предполагают, что как только был инициирован экспорт растущей белковой цепи через грубую эндоплазматическую сеть, белки, секретируемые клетками млекопитающих, имеют последовательность сигнального пептида (SP), которая отщепляется от полного полипептида, чтобы продуцировать “зрелую” форму белка. В обеих изоформах зрелый белок DLL3 содержит сигнальный пептид из 26 аминокислот, который может быть зажат перед экспрессией клеточной поверхности. Таким образом, в зрелых белках N-терминальный домен будет располагаться от положения 27 в белке до начала домена DSL. Конечно, если белок не процессируется таким образом, N-терминальный домен будет удерживаться, чтобы достигать положения одной из SEQ ID NO: 1 и 2.

Из различных дельта-подобных лигандов, DLL3 является наиболее отличающимся от других в семействе, так как он содержит дегенеративный домен DSL, никаких DOS мотивов, и внутриклеточный домен, в котором отсутствуют остатки лизина. Дегенеративный DSL и отсутствие DOS мотивов согласуется с неспособностью DLL3 запускать сигнальный путь Нотч транс-путем (между клетками), с предположением, что DLL3, в отличие от DLL1 или DLL4, действует только как ингибитор сигнального пути Нотч (Ladi et al., 2005). Исследования показали, что DLL3 может располагаться первично в цис-Гольджи (Geffers et al., 2007), что согласовывалось бы с предполагаемой способностью удерживать Нотч-рецептор внутриклеточно, или препятствовать процессингу Нотч-рецепторов, предотвращая экспорт к клеточной поверхности, и, вместо этого перенацеливая его к лизосоме (Chapman et al., 2011). Некоторая часть белка DLL3 может появляться на клеточной поверхности, однако, когда белок искусственно сверхэкспрессируется в модельных системах (Ladi et al., 2005), но не очевидно, что это будет происходить ни при нормальных биологических контекстах, ни в опухолях, в которых повышается транскрипт мРНК DLL3; в некоторой степени удивительно, что уровни белка, обнаруживаемые в типах опухолей, раскрытых в данном документе, указывают на то, что значительная часть белка DLL3 уходит к поверхности клеток различных опухолей.

Дополнительно, как обсуждается выше, сигнальный путь Нотч играет роль в развитии и поддержании нейроэндокринных клеток и опухолей, проявляющих нейроэндокринные признаки. В данной связи сигнальный путь Нотч вовлечен в широкий диапазон решений судьбы клеток в нормальных эндокринных органах и в диффузной нейроэндокринной смстеме. Например, в поджелудочной железе, сигнальный путь Нотч требуется для

подавления развития по умолчанию эндокринного фенотипа, опосредованного bHLH фактором транскрипции NGN3 (Habener et al, 2005). Аналогичное Нотч-опосредованное подавление судьбы эндокринных клеток происходит в энтероэндокринных клетках (Schonhoff et al., 2004), парафолликулярных клетках щитовидной железы (Cook et al., 2010), при установлении относительных соотношений нейроэндокринных клеточных типов в гипофизе (Dutta et al., 2011), и, вероятно, вовлечен в решение судьбы клеток внутри легкого, чтобы принять нейроэндокринный или не-нейроэндокринный фенотип (Chen et al., 1997; Ito et al., 2000; Sriuranpong et al., 2002). Следовательно, ясно, что во многих тканях подавление сигнального пути Нотч связано с нейроэндокринными фенотипами.

Несоответствующая реактивация сигнальных путей, имеющих отношение к развитию, или дисрегуляция нормальных сигальных путей обычно наблюдается в опухолях, и, в случае сигнального пути Нотч, была ассоциирована с многочисленными опухолевыми типами (Koch и Radtke, 2010; Harris et al., 2012). Путь-Нотч исследовали в качестве онкогена в лимфомах, при колоректальном раке, раке поджелудочной железы, и в некоторых типах немелкоклеточного рака легких (см. Zarenczan and Chen, 2010 и приведенные в них ссылки). Напротив, сообщается, что Нотч действует в качестве супрессора опухоли в опухолях с нейроэндокринными признаками (см. Zarenczan and Chen, 2010 выше). Опухоли с нейроэндокринными признаками возникают нечасто в широком ряде первичных участков, и, в то время, как их исчерпывающая классификация остается проблематичной (Yao et al., 2008; Klimstra et al., 2010; Klöppel, 2011), они могут быть классифицированы на четыре основных типа: низкой степени доброкачественные карциноиды, низкой степени хорошо дифференцируемые нейроэндокринные опухоли со злокачественным поведением, опухоли со смешанными нейроэндокринными и эпителиальными признаками, и высокой степени слабо дифференцируемые нейроэндокринные карциномы. Из этих классификаций, слабо диффернцируемые нейроэндокринные карциномы, которые включают мелкоклеточный рак легких (SCLC) и подтипы немелкоклеточного рака легких (NSCLC), представляют собой типы злокачественных новообразований с неблагоприятным прогнозом. Было постулировано, что SCLC является бронхогенным по происхождению, возникающим отчасти из легочных нейроэндокринных клеток (Galluzzo и Bocchetta, 2011). Какой бы ни был специфичный клеточный источник происхождения для каждой из этих опухолей, обладающей нейроэндокринным фенотипом, можно ожидать, что подавление сигнального пути Нотч, либо посредством прямых повреждений самих генов пути Нотч, или посредством активации других генов, которые подавляют сигнальный путь Нотч, может приводить к приобретению нейроэндокринного фенотипа этих опухолей. При расширении, гены, которые приводят к возмущению пути Нотч, могут представить терапевтические мишени для лечения опухолей с нейроэндокринными фенотипами, особенно для показаний, которые в настоящее время имеют плохие клинические исходы.

ASCL1 является одним таким геном, который, по-видимому, взаимодействует с сигнальным путем Нотч через DLL3. Ясно, что многие нейроэндокринные опухоли показывают слабо дифференцируемый (т.е. частично полный) эндокринный фенотип; например, отмеченные повышение или экспрессию различных эндокринных белков и полипептидов (например, хромогранина A, CHGA; кальцитонина, CALCA; пропиомеланокорина, POMC; соматостатина, SST), белков, ассоциированных с секреторными везикулами (например, синаптофизина, SYP), и генов, вовлеченных в биохимические пути, отвечающие за синтез биоактивных аминов (например, допа-декарбоксилазы, DDC). Вероятно неудивительно, что эти опухоли часто

сверхэкспрессируют ASCL1 (также известный как mASH1 у мышей, или hASH1 у людей), фактор транскрипции, известный, как играющий роль в слаженной работе генных каскадов, ведущих к невральному и нейроэндокринному фенотипам. Несмотря на специфические молекулярные детали, каскад остается слабовыраженным, и становится ясно, что для некоторых клеточных типов, особенно парафолликулярных клеток щитовидной железы (Kameda et al., 2007), хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников (Huber et al., 2002) и клеток, обнаруживаемых в диффузной нейроэндокринной системе легкого (Chen et al., 1997; Ito et al., 2000; Sriuranpong et al., 2002), ASCL1 является частью точно настроенной регуляиорной петли развития, в которой выборы судьбы клеток опосредованы балансом ASCL1-опосредованных и Нотч-опосредованных каскадов экспрессии генов. Например, было обнаружено, что ASCL1 экспрессируется в нормальных мышиных легочных нейроэндокринных клетках, в то время как эффектор сигнального пути Нотч, HES1, экспрессировался в легочных ненейроэндокринных клетках (Ito et al., 2000). Особенно надо учитывать, что эти два каскада находятся в тонком балансе с потенциальной перекрестной регуляцией. Было показано, что эффектор Нотч HES1 регулирует с понижением экспрессию ASCL1 (Chen et al., 1997; Sriuranpong et al., 2002). Эти результаты ясно демонстрируют, что сигнальный путь Нотч может подавлять нейроэндокринную дифференциацию. Однако, демонстрация связывания ASCL1 с промотором DLL3 активирует экспрессию DLL3 (Henke et al., 2009), и наблюдение того, что DLL3 ослабляет сигнальный путь Нотч (Ladi et al., 2005), закрывает генетический контур для выборов судьбы клеток между нейроэндокринными и ненейроэндокринными фенотипами.

Принимая во внимание, что сигнальный путь Нотч, по-видимому, возник для амплификации тонких различий между соседними клетками, чтобы позволить появиться резко ограниченным тканевым доменам с дивергентными путями дифференциации (например, “латерального ингибирования”, как описано выше), эти данные вместе позволяют предположить, что точно настроенная регуляторная петля для развития стала реактивированной и дисрегулированной у злокачественных новообразований с нейроэндокринными фенотипами. В то время, как неочевидно, что DLL3 смог бы обеспечить подходящую мишень клеточной поверхности для разработки терапевтических антител с учетом его нормального расположения внутри мебранных компартментов клетки (Geffers et al., 2007) и его предполагаемых там взаимодействий с Нотч, возможно, что полученная в результате экспресси DLL3 в нейроэндокринных опухолях может предложить уникальную терапевтическую мишень для опухолей с нейроэндокринным фенотипом (например, NET и pNET). Обычно наблюдают, что обширная сверхэкспрессия белков в лабораторных системах может вызывать отклонение от локализации сверхэкспрессированного белка внутри клетки. Следовательно, выдвигается обоснованная гипотеза, еще не являющаяся очевидной без экспериментальной верификации, что сверхэкспрессия DLL3 в опухоли может приводить к некоторой экспрессии белка на клеточной поверхности, и, таким образом, представлять мишень для раскрытых ADC настоящего изобретения.

III. Раковые стволовые клетки

Как упоминалось выше, неожиданно было обнаружено, что аберрантная экспрессия DLL3 (генотипическая и/или фенотипическая) ассоциирована с субпопуляциями различных опухолеобразующих клеток. В данном отношении, настоящее изобретение предоставляет конъюгаты антитела к DLL3 с лекарственным средством, которые могут быть особенно применимыми для целенаправленного действия на такие клетки (например, раковые стволовые клетки), способствуя, таким образом, лечению, контролю

или предотвращения неопластических расстройств. Таким образом, в предпочтительных вариантах осуществления, раскрытые DLL3 ADC могут преимущественно применяться для снижения частоты клеток, инициирующих опухоль, в соответствии с представленными принципами, и, таким образом, способствовать лечению или контролю пролиферативных нарушений.

Для целей рассматриваемой заявки термин “клетка, инициирующая опухоль” (TIC) охватывает как “поддерживающие опухоль клетки” (TPC; т.е., раковые стволовые клетки или CSC) и в высокой степени пролиферативные “клетки-предшественники опухоли” (называемые TProg), которые вместе содержат уникальную субпопуляцию (т.е. 0,1-40%) объема или массы опухоли. Для целей рассматриваемого раскрытия термины “поддерживающие опухоль клетки” и “раковые стволовые клетки” или “неопластические стволовые клетки” являются эквивалентными и могут применяться взаимозаменяемо в данном документе. TPC отличаются от TProg в том, что TPC могут полностью повторять состав опухолевых клеток, существующих внутри опухоли, и имеют неограниченную способность к самообновлению, как продемонстрировано посредством серийной трансплантации (два или более пассажей через мышей) низкого количества выделенных клеток, в то время как TProg не будут проявлять неограниченную способность к самообновлению.

Специалисты в данной области смогут понять, что сортировка флуоресцентно-активированных клеток (FACS) с использованием соответствующих маркеров клеточной поверхности является надежным методом для выделения высоко обогащенных субпопуляций раковых стволовых клеток (например, >99,5% чистоты) вследствие, по меньшей мере, частично, его способности проводить различие между одиночными клетками и скоплениями клеток (т.е. дублетами и т.д.). С использованием таких методов было показано, что, когда низкие количества высокоочищенных клеток TProg пересаживают иммунодефицитным мышам, они могут подпитывать опухолевый рост в первичном трансплантате. Однако, в отличие от субпопуляций очищенных TPC, опухоли, генерируемые TProg, не полностью отражают родительскую опухоль по гетерогенности фенотипических клеток, и очевидно являются неэффективными при повторной инициации серийного онкогенеза в последующих трансплантатах. Напротив, субпопуляции раковых стволовых клеток полностью восстанавливают клеточную гетерогенность родительской опухоли и могут эффективно инициировать опухоли, когда их серийно выделяют и трансплантируют. Таким образом, специалисты в области смогут понять, что определенное различие между TPC и TProg, хотя оба типа могут являться генерирующими опухоль в первичных трансплантатах, представляет собой уникальную способность TPC бесконечно подпитывать гетерогенный опухолевый рост при серийной трансплантации с низкими количествами клеток. Другие общие подходы для характеризации TPC включают морфологию и исследование маркеров поверхности клетки, транскрипционного профиля, и ответа на лекарственное средство, несмотря на то, что маркер экспресси может изменяться вместе с условиями культивирования и с пассажем клеточной линии in vitro.

Соответственно, для целей рассматриваемого изобретения поддерживающие опухоль клетки, подобно нормальным стволовым клеткам, которые поддерживают клеточные иерархии в нормальной ткани, предпочтительно определяют по их способности к самообновлению неопределенным образом, при поддержании в то же время способности к дифференциации смешанного типа. Поддерживающие опухоль клетки, таким образом, являются способными к генерации как туморогенного потомства (т.е., клеток, инициирующих опухоли: TPC и TProg), так и нетуморогенного (NTG) потомства. Как

используют в данном документе “неопухолеобразующая клетка” (NTG) относится к опухолевой клетке, которая возникает из клеток, инициирующих опухоль, но сама по себе не имеет способности к самообновлению или генерации гетерогенных рядов поколений опухолевых клеток, котрые составляют опухоль. Экспериментально, клетки NTG неспособны к репродуцируемому образованию опухоли у мышей, даже когда их персаживают при избытке количества клеток.

Как указано, TProg также категоризуют как клетки, инициирующие опухоли (или TIC), вследствие их ограниченной способности генерировать опухоли у мышей. TProg являются потомками TPC, и обычно способны к конечному числу делений несамообновляющихся клеток. Более того, клетки TProg могут дополнительно подразделяться на ранних предшественников опухолевых клеток - (ETP) и поздних предшественников опухолевых клеток (LTP), каждые из которых могут различаться по фенотипу (например, маркерам клеточной поверхности) и различным способностям повторять архитектуру опухолевой клетки. Несмотря на такие технические различия, как ETP, так и LTP отличаются функционально от TPC тем, что они, как правило, менее способны к серийному восстановлению опухоли, когда их пересаживают при небольшом числе клеток, и обычно не отражают гетерогенность родительской опухоли. Вопреки приведенным выше различиям, также было показано, что различные популяции TProg могут, в редком случае, приобретать способности к самообновлению, обычно присущие стволовым клеткам, и сами становятся TPC (или CSC). В любом случае, оба типа клеток, инициирующих опухоль, вероятно, представлены в типичной массе опухоли единичного пациента и являются предметом лечения с использованием модуляторов, раскрытых в данном документе. Таким образом, раскрытые композиции в целом являются эффективными при снижении частоты или изменении хемочувствительности таких DLL3-положительных клеток, инициирующих опухоли, независимо от конкретного варианта осуществления или смеси, представленной в опухоли.

В контексте рассматриваемого изобретения, TPC являются более туморогенными, относительно более спокойными и часто более химиорезистентными, чем TProg (как ETP, так и LTP), клетки NTG и инфильтративные через опухоль, не-TPC производные клетки (например, фибробласты/строма, эндотелиальные и гематопоэтические клетки), которые составляют основную массу опухоли. С учетом того, что общепринятые терапии и режимы лечения были, в основном, разработаны, чтобы, как сокращать массу опухоли, так и атаковать быстро пролиферирующие клетки, TPC, вероятно, являются более резистентными к общепринятым терапиям и режимам, чем более быстро пролиферирующие TProg и другие клеточные популяции основной массы опухоли. Дополнительно, TPC часто экспрессируют другие характеристики, которые делают их относительно химиорезистентными к общепринятым терапиям, такие как увеличенная экспрессия транспортеров резистентности к мультилекарственным средствам, усиленный механизм репарации ДНК и анти-апоптотические белки. Эти свойства, каждое из которых способствует перносимости лекарственного средства у TPC, оставляют главную причину неудач стандартных режимов онкологического лечения для обеспечения долговременного благоприятного эффекта для большинства пациентов с прогрессирующей стадией неоплазии; т.е. неспособность адекватно целенаправленно действовать и уничтожать эти клетки, которые подпитывают продолжающийся опухолевый рост и повторное проявление (т.е. TPC или CSC).

В отличие от многих терапий предшествующего уровня, новые конъюгаты антител с лекарственным средством настоящего изобретения предпочтительно снижают частоту клеток, инициирующих опухоли, при введении ADC субъекту. Как отмечалось выше,

снижение частоты клеток, инициирующих опухоль, может происходить в результате a) устранения, истощения, сенсибилизации, сайленсинга или ингибирования клеток, инициирующих опухоли; b) управления ростом, экспансией или повторным проявлением клеток, инициирующих опухоли; c) прерывания инициации, распространения, поддержания или пролиферации клеток, инициирующих опухоли; или d) посредством иного затруднения выживания, регенерации и/или метастазирования онкогенных клеток. В некоторых вариантах осуществления, снижение частоты клеток, инициирующих опухоли, происходит в результате изменения в одном или нескольких физиологических путях. Изменение в пути, либо посредством уменьшения или устранения клеток, инициирующих опухоли или посредством модификации их потенциала (например, индуцированной дифференциации, разрушения ниши) или иного противодействия их способности влиять на окружение опухоли или другие клетки, что, в свою очередь обеспечивает более эффективное лечение нарушений, ассоциированных с DLL3, посредством ингибирования онкогенеза, поддержания опухоли и/или метастазирования и повторного проявления.

Среди признанных в области методов, которые могут применяться для оценки такого снижения частоты клеток, инициирующих опухоли, находится анализ методом серийных разведений либо in vitro или in vivo, предпочтительно с последующим перчислением с использованием статистики распределения Пуассона или оценки частоты предварительно заданных определенных событий, таких как способность или неспособность генерировать опухоли in vivo. В то время, как такой анализ методом серийных разведений включает предпочтительные методы расчета снижения частоты клеток, инициирующих опухоли, менее востребованные методы, также могут применяться, чтобы эффективно определять желательные значения, хотя и немного менее точно, и являются полностью совместимыми с принципами данного документа. Таким образом, как смогут оценить специалисты в области, также является возможным определить снижение значений частоты посредством хорошо известных проточной цитометрии или иммуногистохимических средств. По всем вышеуказанным методам см., например, Dylla et al. 2008, PMID: 18560594 & Hoey et al. 2009, PMID: 19664991; каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки и, в частности, для раскрытых методов.

Что касается анализа методом серийных разведений in vitro, то учет частоты клеток, инициирующих опухоль, может осуществляться посредством осаждения либо фракционированных или нефракционированных человеческих опухолевых клеток (например, из подвергаемых лечению и неподвергаемых лечению опухолей, соответственно) в условия роста in vitro, которые благоприятствуют образованию колонии. Таким образом, колониеобразующие клетки могут быть учтены посредством простого подсчета и характеризации колоний или посредством анализа состоящего из, например, осаждения человеческих опухолевых клеток в планшеты при серийных разведениях и оценки каждой лунки либо как положительной или отрицыательной для образования колонии по меньшей мере через 10 дней после внесения в планшеты. Эксперименты in vivo с ограничивающим разведением или анализы, которые, обычно, являются более точными по их способности определять инициирующую опухоль частоту клеток, охватывают трансплантацию человеческих опухолевых клеток, либо из необработанных контрольных или обработанных популяций, например, иммунодефицитным мышам при серийных разведениях и, в последующем, оценку каждой мыши, либо как положительную или отрицательную для образования опухоли по меньшей мере через 60 дней после пересадки. Вывод значений частоты клеток

посредством анализа методом серийных разведений in vitro или in vivo предпочтительно проводят посредством применения статистического распределения Пуассона к известной частоте положительных и отрицательных событий, таким образом, обеспечивая частоту событий, выполняя определение положительного события; в данном случае, образования колонии или опухоли, соответственно.

Что касается других методов, совместимых с рассматриваемым изобретением, которые могут применяться для расчета частоты клеток, инициирующих опухоль, то они наиболее часто включаеют поддающиеся количественному измерению методы проточной цитометрии и методики иммуногистохимического окрашивания. Хотя и не являясь настолько точными, как методы анализа методом серийных разведений, описанным непосредственно выше, эти методики являются намного менее трудозатратными и обеспечивают приемлемые в относительно коротком формате времени. Таким образом, следует принимать во внимание, что квалифицированный специалист может применять проточное цитометрическое определение профиля маркеров клеточной поверхности с использованием одного или более антител или реагентов, которые связываются с принятыми в данной области белков клеточной поверхности, которые как известно, обогащают клетки, инициирующие опухоли (например, потенциально совместимые маркеры, приведенные в заявке PCT 2012/031280, которая полностью включена в данный документ), и, таким образом, измерить уровни TIC из различных образцов. В еще одном совместимом методе специалист в области сможет учесть частоту TIC in situ (например, в тканевом срезе) посредством иммуногистохимии с использованием одного или более антител или реагентов, способных связываться с белками клеточной поверхности, которые, как полагают, разграничивают эти клетки.

Общепризнанно, что многочисленные маркеры (или их отсутствие) были ассоциированы с различными популяциями раковых стволовых клеток, и их приеняли для выделения или характеризации субпопуляций опухолевых клеток. В данном отношении, иллюстративные маркеры раковых стволовых клеток включают OCT4, Nanog, STAT3, EPCAM, CD24, CD34, NB84, TrkA, GD2, CD133, CD20, CD56, CD29, B7H3, CD46, рецептор трансферрина, JAM3, карбоксипептидазу M, ADAM9, онкостатин M, Lgr5, Lgr6, CD324, CD325, нестин, Sox1, Bmi-1, eed, easyh1, easyh2, mf2, yy1, smarcA3, smarckA5, smarcD3, smarcE1, mllt3, FZD1, FZD2, FZD3, FZD4, FZD6, FZD7, FZD8, FZD9, FZD10, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT5A, WNT10B, WNT16, AXIN1, BCL9, MYC, (TCF4) SLC7A8, IL1RAP, TEM8, TMPRSS4, MUC16, GPRC5B, SLC6A14, SLC4A11, PPAP2C, CAV1, CAV2, PTPN3, EPHA1, EPHA2, SLC1A1, CX3CL1, ADORA2A, MPZL1, FLJ10052, C4,4A, EDG3, RARRES1, TMEPAI, PTS, CEACAM6, NID2, STEAP, ABCA3, CRIM1, IL1R1, OPN3, DAF, MUC1, MCP, CPD, NMA, ADAM9, GJA1, SLC19A2, ABCA1, PCDH7, ADCY9, SLC39A1, NPC1, ENPP1, N33, GPNMB, LY6E, CELSR1, LRP3, C20orf52, TMEPAI, FLVCR, PCDHA10, GPR54, TGFBR3, SEMA4B, PCDHB2, ABCG2, CD166, AFP, BMP-4, β-катенин, CD2, CD3, CD9, CD14, CD31, CD38, CD44, CD45, CD74, CD90, CXCR4, декорин, EGFR, CD105, CD64, CD16, CD16a, CD16b, GLI1, GLI2, CD49b, и CD49f. См., например, Schulenburg et al., 2010, PMID: 20185329, ПАТЕНТЕ США № 7,632,678 и В патентах США №№ 2007/0292414, 2008/0175870, 2010/0275280, 2010/0162416 и 2011/0020221, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки. Следует дополнительно принимать во внимание, что каждый из вышеуказанных маркеров также может применяться в качестве вторичного антигена-мишени в контексте биспецифических или мультиспецифических антител рассматриваемого изобретения.

Аналогично, неограничивающие примеры фенотипов клеточной поверхности,

ассоциированных с раковыми стволовыми клетками некоторых опухолевых типов, включают $CD44^{hi}CD24^{low}$, $ALDH^+$, $CD133^+$, $CD123^+$, $CD34^+CD38^-$, $CD44^+CD24^-$, $CD46^{hi}CD324^+CD66c^-$, $CD133^+CD34^+CD10^-CD19^-$, $CD138^-CD34^-CD19^+$, $CD133^+RC2^+$, $CD44^+\alpha_2\beta_1{}^{hi}CD133^+$, $CD44^+CD24^+ESA^+$, $CD271^+$, $ABCB5^+$ а также другие фенотипы клеточной поверхности раковых стволовых клеток, которые известны в области. См., например, Schulenburg et al., 2010, выше, Visvader et al., 2008, PMID: 18784658 и ПАТЕНТЕ США № 2008/0138313, каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки. Специалисты в данной области смогут понять, что фенотипы маркеров, такие как приведенные в виде примера непосредственно выше, могут применяться в сочетании со стандартным проточным цитометрическим анализом и методами сортировки клеток для характеризации, выделения, очистки или обогащения клеток TIC и/или TPC или клеточных популяций для дополнительного анализа. По отношению к рассматриваемому изобретению, интерес представляют CD46, CD324 и, необязательно, CD66c, которые либо в высокой степени или гетерогенно экспрессируются на поверхности многих человеческих опухолевых клеток колоректального рака (“CR”), рака молочной железы (“BR”), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), мелкоклеточного рака легкого (SCLC), рака поджелудочной железы (“PA”), меланомы (“Mel”), рака яичника (“OV”), и рака головы и шеи (“HN”), независимо от того, являются ли анализируемые образцы опухоли образцами опухоли от пациента с первичной опухолью или образцами полученной от пациента нетрадиционной кснотрансплантатной (NTX) опухоли.

Применяя любой из указанных выше методов, и выбранные маркеры, известные в данной области, затем является возможным количественно оценить снижение частоты TIC (или TPC в данном документе), предоставляемое раскрытыми модуляторами DLL3 (включая модуляторы, конъюгированные с цитотоксическими средствами) в соответствии с принципами данного документа. В некоторых случаях, соединения рассматриваемого изобретения могут снижать частоту TIC или TPC (посредством различных механизмов, отмеченных выше, включающих устранение, индуцированную дифференциацию, разрушение ниши, сайленсинг, и т.д.) на 10%, 15%, 20%, 25%, 30% или даже на 35%. В других вариантах осуществления, снижение частоты TIC или TPC может иметь порядок 40%, 45%, 50%, 55%, 60% или 65%. В некоторых вариантах осуществления, раскрытые соединения могут снижать частоту TIC или TPC на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или даже 95%. Несомненно, следует принимать во внимание, что любое снижение частоты TIC или TPC вероятно приводит к соответствующему снижению туморогенности, жизнестойкости, повторного проявления и агрессивности неоплазии.

IV. Средства связывания с клеткой

1. Структура антитела

Как указано выше, особенно предпочтительные варианты осуществления рассматриваемого изобретения включают раскрытые конъюгаты DLL3 со средством связывания с клеткой в форме антитела, или его иммунореактивного фрагмента, которое преимущественно ассоциируется с одним или более доменами изоформы белка DLL3 и, необязательно, другими членами семейства DLL. В данной связи антитела, и их варианты и производные, включая принятую номенклатуру и системы нумерации, были всесторонне описанн, например, в Abbas et al. (2010), Cellular and Molecular Immunology (6^{th} Ed.), W.B. Saunders Company; или Murphey et al. (2011), Janeway's Immunobiology (8^{th} Ed.), Garland Science.

“Антитело” или “интактное антитело” обычно относится к Y-образному тетрамерному

белку, содержащему две тяжелые (H) и две легкие (L) полипептидные цепи, удерживаемые вместе посредством ковалентных дисульфидных связей и нековалентных взаимодействий. Человеческие легкие цепи содержат вариабельный домен (V_L) и константный домен (C_L), где константный домен может быть легко классифицирован как каппа или лямбда на основании аминокислотной последовательности и генных локусов. Каждая тяжелая цепь содержит один вариабельный домен (V_H) и константную область, которая в случае IgG, IgA, и IgD, содержит три домена, именуемые C_H1, C_H2, и C_H3 (IgM и IgE имеют четвертый домен, C_H4). В IgG, IgA, и IgD классы C_H1 и C_H2 доменов разделены гибкой шарнироной областью, которая представляет собой сегмент, обогащенный пролином и цистеином, с вариабельной длиной (обычно от приблизительно 10 до приблизительно 60 аминокислот в IgG). Вариабельные домены, как в легкой, так и тяжелой цепях объединены с константными доменами посредством “J” области из приблизительно 12 или более аминокислот, и тяжелая цепь также имеет “D” область из приблизительно 10 дополнительных аминокислот. Каждый класс антител дополнительно содержит межцепочечные и внутрицепочечные дисульфидные связи, образованные спаренными цистеиновыми остатками.

Как используют в данном документе, термин "антитело" может толковаться в широком смысле, и включает поликлональные антитела, мультиклональные антитела, моноклональные антитела, химерные антитела, гуманизированные и приматизированные антитела, CDR привитые антитела, человеческие антитела, рекомбинантно продуцированные антитела, интраантитела, мультиспецифические антитела, биспецифические антитела, моновалентные антитела, мультивалентные антитела, анти-идиотипические антитела, синтетические антитела, включая мутеины и их варианты, фрагменты иммуноспецифических антител, такие как Fd, Fab, $F(ab')_2$, фрагменты F(ab'), одноцепочечные фрагменты (например, ScFv и ScFvFc); и их производные, включая Fc гибриды и другие модификации, и любую другую иммунореактивную молекулу, при условии, что она проявляет преимущественную ассоциацию или связывание с DLL3 детерминантой. Более того, если не следует иначе по ограничениям контекста, термин дополнительно содержит все классы антител (т.е. IgA, IgD, IgE, IgG, и IgM) и все изотипы (т.е., IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, и IgA2). Константные домены тяжелой цепи, которые соответствуют различным классам антител обычно обозначают соответствующей малой буквой греческого алфавита α, δ, ε, γ и μ, соответственно. Легкие цепи антител из любых видов позвоночных могут быть отнесены к одному из двух четко отличающихся типов, называемых каппа (κ) и лямбда (λ), на основании аминокислотных последовательностей их константных доменов.

В избранных вариантах осуществления и, как показано в прилагаемых Примерах, C_L домен может содержать каппа C_L домен. В других вариантах осуществления источник антитела может содержать лямбда C_L домен. Так как последовательности всех человеческих IgG C_L доменов являются хорошо известными, специалист в данной области может легко анализировать как лямбда, так и каппа последовательности в соответствии с настоящим раскрытием и использовать их для обеспечения совместимых конструкций антител. Аналогично, с целью объяснения и демонстрации последующее обсуждение и прилагаемые Примеры, в первую очередь, будут выделять IgG1 (мышиный или человеческий) тип антител. Как и для константной области легкой цепи, последовательности константных доменов тяжелой цепи из различных изотипов (IgM, IgD, IgE, IgA) и подклассы (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2) являются хорошо

известными и охарактеризованными. Соответственно, специалист в данной области может легко использовать анти-DLL3 антитела, содержащие любой изотип или подкласс, и конъюгат каждого из них с раскрытым ПБД, как изложено в данном документе для обеспечения конъюгатов антител с лекарственным средством настоящего изобретения.

Вариабельные домены антител показывают значительную изменчивость в аминокислотном составе от одного антитела к другому, и, являются, в первую очередь, ответственными за распознавание и связывание антигена. Вариабельные области каждой пары легкая/тяжелая цепь образуют участок связывания антитела, таким образом, что интактное IgG антитело имеет два участка связывания (т.е. оно является бивалентным). V_H и V_L домены содержат три области с крайне высокой вариабельностью, которые называют гипервариабельными областями, или, в большинстве случаев, областями, определяющими комплементарность (CDR), ограниченных и разделенных четырьмя менее вариабельными областями, известными как каркасные области (FRs). Нековалентная ассоциация между V_H и V_L областями образует Fv фрагмент (т.е. "фрагмент вариабельный"), который содержит два антиген связывающих участка антитела. ScFv фрагменты (для одноцепочечного вариабельного фрагмента), который может быть получен посредством гентической инженерии, ассоциируются в единственную полипептид цепь, причем V_H и V_L области антитела разделяются пептидным линкером.

Как используют в данном документе, отнесение аминокислот к каждому домену, каркасной области и CDR может быть проведено в соответствии с обной из схем нумерации, предложенных Kabat et al. (1991) Sequences of proteins of Immunological Interest (5^{th} Ed.), US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242; Chothia et al., 1987, PMID: 3681981; Chothia et al., 1989, PMID: 2687698; MacCallum et al.,1996, PMID: 8876650; или Dubel, Ed. (2007) Handbook of Therapeutical Antibodies, 3^{rd} Ed., Wily-VCH Verlag GmbH and Co., если не отмечено иначе. Аминокислотные остатки, которые содержат CDR, как определено Кабат, Чотиа и Маккаллум, полученные из базы данных с вебсайта Abysis (выше), приведены ниже

ТАБЛИЦА 1

	Кабат	Чотиа	Маккаллум
V_H CDR1	31-35	26-32	30-35
V_H CDR2	50-65	52-56	47-58
V_H CDR3	95-102	95-102	93-101
V_L CDR1	24-34	24-34	30-36
V_L CDR2	50-56	50-56	46-55
V_L CDR3	89-97	89-97	89-96

Вариабельная область и CDR в последовательности антитела может быть идентифицирована в соответствии с общими правилами, которые были разработаны в данной области (как приведено выше, такими как, например, Система нумерации Кабат) или посредством выравнивания последовательностей против базы данных известной вариабельной области. Методы идентификации этих областей описаны у Kontermann and Dubel, eds., Antibody Engineering, Springer, New York, NY, 2001 and Dinarello et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley и Sons Inc., Hoboken, NJ, 2000. Иллюстративные базы данных последовательностей антител описаны в, и могут быть оценены посредством вебсайта “Abysis" на сайте www.bioinf.org.uk/abs (поддерживаемого

посредством A.C. Martin in Department of Biochemistry & Molecular Biology University College London, London, England) и вебсайта VBASE2 на сайте www.vbase2.org, как описано у Retter et al., Nucl. Acids Res., 33 (Выпуск базы данных): D671-D674 (2005). Предпочтительно, последовательности анализируют, используя базу данных Abysis, которая интегрирует данные последовательностей из Kabat, IMGT and Protein Data Bank (PDB) со структурными данными для ПДБ. См. главу книги Dr. Andrew C. R. Martin's Protein Sequence and Structure Analysis Antibody Variable Domains. B: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg, ISBN-13: 978-3540413547, также доступную на вебсайте bioinforg.uk/abs). Вебсайт с базой данных Abysis дополнительно включает общие правила, которые были разработаны для идентификации CDR, которые могут использоваться в соответствии с принципами данного документа. Если не указано иначе, все CDR, приведенные в данном документе, получают в соответствии с вебсайтом базы данных Abysis как по Кабат.

Для положений аминокислот константных областей тяжелой цепи, обсуждаемых в изобретении, нумерацию проводят в соответствии с индексом Eu, впервые описанным у Edelman et al., 1969, Proc, Natl. Acad. Sci. USA 63(1): 78-85, при описании аминокислотной последовательности белка миеломы Eu, который по имеющимся данным был первым человеческим секвенированным IgG1. Индекс Eu Эдельмана также приведен в Kabat et al., 1991 (выше.). Таким образом, термины “индекс EU, приведенный в Кабат” или “индекс EU по Кабат” в контексте тяжелой цепи относится к системе нумерации остатков, основанной на человеческом IgG1 Eu антителе из Edelman et al. приведенной в Kabat et al., 1991 (выше.). Система нумерации, используемая для аминокислотных последовательностей константной области легкой цепи аналогично приводится в Kabat et al., 1991. Иллюстративные каппа аминокислотные последовательности константной области тяжелой цепи C_L и IgG1, совместимые с рассматриваемым изобретением, приведены в виде SEQ ID NO: 5 и 6 в прилагаемом списке последовательностей. Специалисты в данной области смогут понять, что раскрытые последовательности константных областей могут быть объединены с раскрытыми вариабельными областями тяжелой и легкой цепи с использованием стандартных методов молекулярной биологии для предоставления непроцессированного антитела, которое может быть включено в конъюгаты DLL3 рассматриваемого изобретения.

Антитела или иммуноглобулины изобретения могут содержать любые антитела или быть производными любых антител, которые специфически распознают любую детерминанту DLL3 или ассоциируются с ней. Как используют в данном документе “детерминанта” или “мишень” означает любые обнаруживаемые свойство, маркер или фактор, которые идентифицируемым образом ассоциированы с, или специфически обнаруживаются в или на конкретной клетке, клеточной популяции или ткани. Детерминанты или мишени могут быть морфологическими, функциональными или биохимическими по природе и, предпочтительно, являются фенотипическими. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, детерминанта представляет собой белок, который дифференцированно экспрессируется (сверх- или недоэкспрессируется) конкретными клеточными типами или клетками при некоторых условиях (например, во время конкретных фаз клеточного цикла или клеток в конкретной нише). Для целей рассматриваемого изобретения, детерминанта, предпочтительно, дифференцированно экспрессируется на аберрантных раковых клетках и может содержать белок DLL3, или любой из его сплайс-вариантов, изоформ или членов семейства, или его специфичных доменов, областей или эпитопов. “Антиген”, “иммуногенная детерминанта”, “антигенная детерминанта” или “иммуноген” означает

любой белок (включая DLL3) или любые его фрагмент, область, домен или эпитоп, которые могут стимулировать иммунный ответ при введении в иммунокомпетентное животное, и распознаются антителами, продуцируемыми в результате иммунного ответа животного. Наличие или отсутствие детерминант, предусмотренных в данном документе, может применяться для идентификации клетки, субпопуляции клетки или ткани (например, опухоли, онкогенных клеток или CSC).

Как приведено ниже в Примерах, выбранные варианты осуществления изобретения содержат мышиные антитела, которые иммуноспецифически связываются с DLL3, который может считаться "источником" антитела. В других вариантах осуществления, антитела предусмотренные изобретением, могут являться производными из такого "источника" антител посредством необязательной модификации константной области или связывающихся с эпитопом аминокислотных последовательностей источника антитела. В одном варианте осуществления антитело "является производным" от источника антител, если выбранные аминокислоты в источнике антител изменяются посредством делеции, мутации, замены, интеграци или комбинаци. В еще одном варианте осуществления, "являющееся производным" антитело представляет собой антитело, в котором фрагменты источника антитела (например, одна или более CDR или полная вариабельная область) комбинируются с последовательностью акцепторного антитела или включаются в нее для предоставления производных антител (например, химерных, CDR привитых или гуманизированных антител). Эти "являющиеся производными" (например, гуманизированные или CDR-привитые) антитела могут генерироваться с использованием стандартных методов молекулярной биологии по различным причинам, таким как, например, для улучшения аффинности для детерминанты; для улучшения продуцирования и выхода в клеточной культуре; для снижения иммуногенности in vivo; для снижения токсичности; для облегчения конъюгирования активного фрагмента; или для создания мультиспецифического антитела. Такие антитела могут также являться производными из источника антитела посредством модификации зрелой молекулы (например, схем гликозилирования или пегилирования), химических средств или посттрансляционной модификации.

В контексте рассматриваемого изобретения следует принимать во внимание, что любая из раскрытых CDR легкой и тяжелой цепи, являющаяся производной от аминокислотных последовательностей мышиной вариабельной области, приведенной на ФИГ. 3A или ФИГ. 3B, может комбинироваться с акцепторными антителами или перегруппировываться для предоставления оптимизированных антител против человеческого DLL3 (например, гуманизированных или химерных анти-hDLL3) в соответствии с рассматриваемыми принципами. Таким образом, одна или более из CDR, являющихся производными или полученными из смежных аминокислотных последовательностей вариабельной области легкой цепи, приведенных на ФИГ. 3A или смежных аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи, приведенных на ФИГ. 3B (вместе SEQ ID NO: 21-387, с нечетными номерами) могут быть включены в модулятор DLL3, и, в особенно предпочтительных вариантах осуществления, в CDR привитые или гуманизированные антитела, которые иммуноспецифически ассоциируются с одной или более изоформами DLL3. Примеры "являющихся производными" аминокислотных последовательностей вариабельных областей легкой и тяжелой цепей таких гуманизированных модуляторов также приведены на ФИГУРАХ. 3A и 3B (SEQ ID NO: 389-407, с нечетными номерами).

На ФИГ. 3A и 3B сокращенные CDR и каркасные последовательности определены по системе Кабат с использованием зарегистрированную базу данных Abysis. Однако,

как обсуждается в данном документе, специалист в данной области сможет легко определить, идентифицировать, получить в виде производной и/или пронумеровать CDR, как определено по Kabat et al., Chothia et al. или MacCallum et al. для каждой соответствующей последовательности тяжелой и легкой цепи, приведенной на ФИГ. 3A или ФИГ. 3B. Соответственно, каждое из субъектных CDR и антител, содержащих CDR, посредством всей такой номенклатуры, однозначно включено в объем рассматриваемого изобретения. В более широком смысле, термины “аминокислотный остаток CDR вариабельной области” или упрощенно, “CDR”, включают аминокислоты в CDR, идентифицированные с использованием любого способа на основе последовательности или структуры, приведенных выше. В пределах данного контекста Кабат CDR для иллюстративных гуманизированных антител на ФИГ. 3A и 3B представлены в прилагаемом списке последовательностей как SEQ ID NO: 408-437.

В еще других вариантах осуществления, совместимые DLL3 антитело содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, которые являются гомологичными аминокислотным последовательностям иллюстративных антител, описанных в данном документе (как гуманизированных, так и мышиных), и, где антитела сохраняют желательные функциональные свойства анти-DLL3 антитела изобретения.

Например совместимые DLL3 антитела могут содержать антитело или его иммунореактивный фрагмент, имеющие вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи, где указанная вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60% является гомологичной аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 305, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 325, SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 333, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 345, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 353, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 361, SEQ ID NO: 365, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 381 и SEQ ID NO: 385, и, где указанная вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60% является гомологичной аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO:

127, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 139 SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 283, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 307 SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 315, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 331, SEQ ID NO: 335, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 343, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 355, SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 363, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 371, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 379, SEQ ID NO: 383 и SEQ ID NO: 387.

В других вариантах осуществления, аминокислотные последовательности V_H и/или V_L могут быть на 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% гомологичными с последовательностям, приведенным выше. Антитело, имеющее V_H иV_L области, имеющие высокую (т.е., 80% или выше) гомологию с V_H иV_L областями последовательностей, приведенных выше, могут быть получены или произведены использованием стандартных методов молекулярной биологии. Например, как показано в ТАБЛИЦЕ 4 ниже, гуманизированные антитела, полученные, как приведено в Примере 4 из мышиного источника антител, будут содержать вариабельные области тяжелой и легкой цепи, которые приблизительно на 75% - 85% являются гомологичными таких областей источника антител.

Как используют в данном документе, процент гомологии между двумя аминокислотными последовательностями является эквивалентным проценту идентичности между двумя последовательностями. Процент идентичности между двумя последовательностям является функцией числа идентичных положений, являющихся общими для последовательностей (т.е., % гомологии = # идентичных положений/общее # положений × 100), с учетом числа пропусков, и длины каждого пропуска, который необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями может выполняться с использованием математического алгоритма, описанного в неограничивающих примерах ниже.

Процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями может быть определен с использованием алгоритма E. Meyers и W. Miller (Comput. Appl. Biosci., 4:11-17 (1988)), который был включен в программу ALIGN (версия 2,0), с использованием таблицы массы PAM120 остатка, штрафа за удлинение пропуска, равного 12, и штрафа за пропуск в последовательности, равного 4. В дополнение, процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями может быть определен с использованием алгоритма Needleman и Wunsch (J. Mol. Biol. 48:444-453 (1970)), который был включен в программу GAP в пакете программного обеспечения GCG (доступном на www.gcg.com), исполязуя либо матрицу Blossum 62 или матрицу PAM250, и штраф за делецию, равный 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4, и штраф за продолжение делеции, равный 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Дополнительно или альтернативно, последовательности белков настоящего изобретения могут дополнительно применяться в качестве “запрашиваемых последовательностей” для выполнения поиска в общедоступных базах данных, чтобы,

например, идентифицировать родственные последовательности. Такие поиски могут выполняться с использованием программы XBLAST (версия 2.0) Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10. Поиски белка по BLAST могут выполняться с помощью программы XBLAST, балльная оценка = 50, длина слова = 3, чтобы получить аминокислотные последовательности, гомологичные молекулам антитела изобретения. Чтобы получить содержащие пробелы выравнивания для целей сравнения, может использоваться Gapped BLAST, как описано в Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25 (17):3389-3402. При использовании программ BLAST и Gapped BLAST, могут применяться параметры по умолчанию соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST).

2. Генерация антител

a. Поликлональные антитела

Продуцирование поликлональных антител у различных животных-хозяев, включающих кроликов, мышей, крыс и т.д. является хорошо известным в области. В некоторых вариантах осуществления, сыворотку, содержащую поликлональные анти-DLL3 антитела, получают посредством кровоизвлечения или умерщвления животного. Сыворотка может применяться в исследовательских целях в форме, полученной из животного или, альтернативно, анти-DLL3 антитела могут быть частично или полностью очищаться для получения иммуноглобулиновых фракций или гомогенных препаратов антител.

Вкратце, выбранное животное иммунизируют иммуногеном DLL3 (например, растворимым DLL3 или sDLL3), который может, например, содержать выбранные изоформы, домены и/или пептиды, или живые клетки или препараты клеток, экспрессирующих DLL3 или его иммунореактивные фрагменты. Известные в данной области адъюванты, которые могут применяться для увеличения иммунного ответа, в зависимости от инокулируемого вида, включают, но не ограничиваются перечисленным, адъювант Фрейнда (полный и неполный), минеральные гели, такие как гидроксид алюминия, поверхностно-активные вещества, такие как лизолецитин, плюрониловые полиолы, полианионы, пептиды, масляные эмульсии, гемоцианины лимфы улитки, динитрофенол, и потенциальноприменимые человеческие адъюванты, такие как БЦЖ (бацилла Кальмета-Герена) и парвум коринебактерий. Такие адъюванты могут защищать антиген от быстрого всасывания посредством изолирования его в местном отложении, или они могут содержать вещества, которые стимулируют хозяина секретировать факторы, которые являются хемотаксическими для макрофагов и других компонентов иммунной системы. Предпочтительно протокол иммунизации будет включать два или более введений выбранного иммуногена, распределяемых в течение заданного периода времени.

Аминокислотная последовательность белка DLL3, как показано на ФИГ. 1, может быть проанализирована, чтобы выбрать специфичные области белка DLL3 для генерации антител. Например, анализы гидрофобности и гидрофильности аминокислотной последовательности DLL3 применяют для идентификации гидрофильных областей в структуре DLL3. Области белка DLL3, которые показывают иммуногенную структуру, а также другие области и домены, могут быть легко идентифицированы с использованием различных других методов, известных в данной области, таких как анализ Чоу-Фасмана, Гарнье-Робсона, Кайт-Дулитла, Эйзенберга, Карплуса-Шульца или Джеймсона-Вольфа. Профмли средней эластичности могут быть генерированы, с использованием метода Bhaskaran R., Ponnuswamy P. K., 1988, Int. J. Pept. Protein Res. 32: 242-255. Профили бета-изгиба могут генерироваться с использованием метода Deleage, G., Roux B., 1987, Protein Engineering 1:289-294. Таким образом, каждая область DLL3,

каждый домен или мотив, идентифицированный посредством любой из этих программ или любого из этих методов, находится в пределах объема настоящего изобретения, и могут быть выделены или сконструированы для обеспечения иммуногенов, приводящих к образованию модуляторов, содержащих желательные свойства. Предпочтительные методы генерации антител к DLL3 дополнительно иллюстрируются путем Примеров, предоставленных в данном документе. Методы получения белка или полипептида для применения в качестве иммуногена являются хорошо известными в данной области. Также хорошо известны в области методы получения иммуногенных конъюгатов белка с носителем, таким как BSA, KLH или другой белок-носитель. При некоторых обстоятельствах, применяют прямое конъюгирование с использованием, например, карбодиимидных реагентов; в других случаях являются эффективными связующие реагенты. Введение иммуногена DLL3 часто проводят посредством инъекции в течение подходящего периода времени и с применением подходящего адъюванта, как понимают в данной области. Во время протокола иммунизации, могут быть взяты титры антител, как описано в Примерах ниже, для определения соответствия образования антитела.

b. Моноклональные антитела

В дополнение, изобретение предусматривает применение моноклональных антител. Как известно в данной области, термин "моноклональное антитело" (или mAb) относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, т.е., индивидуальные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными за исключением возможных мутаций (например, природных мутаций), которые могут присутствовать в минорных количествах. В некоторых вариантах осуществления, такое моноклональное антитело включает антитело, содержащее полипептидную последовательность, которая связывается или ассоциируется с антигеном, где антиген-связывающая полипептидная последовательность была получена посредством процесса, который включает выбор единственной мишени, связывающей полипептидную последовательность из множества полипептидных последовательностей.

В более общем виде, и в приведенных в Примерах в данном документе, моноклональные антитела могут быть получены с использованием самых различных методов, известных в области, включающих методы получения гибридом, рекомбинантные методы, технологии фагового отображения, трансгенных животных (например, XenoMouse®) или их некоторых комбинаций. Например, моноклональные антитела могут продуцироваться с использованием гибридомных методов и признанных биохимических методов и методов и генетической инженерии, таких как описаны более подробно в An, Zhigiang (ed.) Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic, John Wiley и Sons, 1st ed. 2009; Shire et. al. (eds.) Current Trends Monoclonal Antibody Development and Manufacturing, Springer Science+Business Media LLC, 1st ed. 2010; Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988; Hammerling, et al., in: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981), каждая из которых полностью включены в данный документ посредством ссылки. Следует понимать, что выбранная связывающая последовательность может быть дополнительно изменена, например, чтобы улучшить аффинность к мишени, для гуманизации целевой связывающей последовательности, чтобы улучшить ее продуцирование в клеточной культуре, чтобы снизить ее иммуногенность in vivo, для создания мультиспецифического антитела и т.д., и то, что антитело, содержащее измененную целевую связывающую последовательность также является антителом данного изобретения.

c. Химерные и гуманизированные антитела

В еще одном варианте осуществления, антитела изобретения может содержать химерные антитела, полученные из ковалентно соединенных белковых сегментов из по меньшей мере двух различных видов или классов антител. Термин "химерные" антитела направлен на конструкции, в которых часть тяжелой и/или легкой цепи является идентичной или гомологичной соответствующим последовательностям в антителах, полученным из конкретного вида, или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, в то время как оставшаяся часть цепи(цепей) является идентичной или гомологичной соответствующим последовательностям в антителах, полученных из еще одного вида или принадлежащих к еще одному классу или подклассу антител, а также фрагментам таких антител (патент США № 4,816,567; Morrison et al., 1984, PMID: 6436822).

В одном варианте осуществления, химерное антитело может содержать мышиные V_H и V_L аминокислотные последовательности и константные области, полученные их человеческих источников, например, гуманизированные антитела, как описано ниже. В некоторых вариантах осуществления, антитела могут являться "CDR-привитыми", где антитело содержит одну или более CDR из конкретного вида или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, в то время как оставшаяся часть цепи (цепей) является идентичной или гомологичной соответствующим последовательностям в антителах, полученных из еще одного вида или принадлежащих к еще одному классу или подклассу антител. Для применения у людей, выбранные CDR грызунов, например, мышиные CDR могут быть привиты к человеческому антителу, заменяя одну или более природных CDR человеческого антитела. Эти конструкции обычно имеют преимущества предоставления в полном объеме функций антитела, например, комплементзависимую цитотоксичность (CDC) и антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC), в то же время, снижая нежелательные иммунные ответы на антитело у субъекта.

Аналогичным CDR-привитому антителу является “гуманизированное” антитело. Как используют в данном документе, “гуманизированные” формы нечеловеческих (например, мышиных) антител являются химерными антителами, которые содержат аминокислотные последовательности, полученные из одного или более нечеловеческих иммуноглобулинов. В одном варианте осуществления, гуманизированное антитело представляет собой человеческий иммуноглобулин (реципиентное или акцепторное антитело), в котором остатки из одной или более CDR реципиента заменены остатками из одной или нескольких CDR вида, не принадлежащего к человеку (донорное антитело), такого как мышь, крыса, кролик или примат, не являющийся человеком. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, остатки одной или более FR в вариабельном домене человеческого иммуноглобулина заменяются соответствующими нечеловеческими остатками из донорного антитела, чтобы помочь поддержанию соответствующей трехмерной конфигурации привитых CDR и, посредством этого, улучшить аффинность. Это может относиться к введению “обратных мутаций”. Кроме того, гуманизированные антитела могут содержать остатки, которые не обнаруживаются у реципиентного антитела или в донорном антителе, чтобы, например, дополнительно улучшить характеристики антитела.

Можно использовать различные источники, чтобы определить какие человеческие последовательности применять в гуманизированных антителах. Такие источники включают человеческие последовательности эмбрионального типа, которые раскрыты, например, в Tomlinson, I. A. et al. (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798; Cook, G. P. et al. (1995) Immunol. Today 16: 237-242; Chothia, D. et al. (1992) J. Mol. Biol. 227:799-817; и Tomlinson

et al. (1995) EMBO J 14:4628-4638; V-BASE directory (VBASE2 - Retter et al., Nucleic Acid Res. 33; 671-674, 2005), которые предоставляют всестороннее руководство по человеческим последовательностям вариабельных областей иммуноглобулинов (составлено Tomlinson, I. A. et al. MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK); или консенсусные человеческие FR, описанные, например, в патенте США № 6,300,064.

Прививка CDR и гуманизированные антитела описаны, например, в патентах США №№. 6,180,370 и 5,693,762. Дополнительные подробности, см., например, в Jones et al., 1986, PMID: 3713831); и в патентах США №№ 6,982,321 и 7,087,409.

Еще один способ имеет название “гуманиринг”, который описан, например, в патентной заявке США № 2005/0008625. В еще одном варианте осуществления нечеловеческое антитело может быть модифицировано посредством специфической делеции человеческих Т-клеточных эпитопов или “деиммунизации” методами, раскрытыми в WO 98/52976 и WO 00/34317.

Как обсуждается выше в избранных вариантах осуществления, по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75% или 80% аминокислотных остатков вариабельной области тяжелой или легкой цепи гуманизированного или CDR привитого антитела будут соответствовать аминокислотным остаткам реципиентных человеческих последовательностей. В других вариантах осуществления по меньшей мере 83%, 85%, 87% или 90% остатков вариабельной области гуманизированного антитела будут соответствовать аминокислотным остаткам реципиентных человеческих последовательностей. В дополнительном предпочтительном варианте осуществления, более 95% каждой из вариабельной области гуманизированного антитела будет соответствовать реципиентным человеческим последовательностям.

Идентичность или гомология последовательности вариабельной области гуманизированного антитела с человеческой акцепторной вариабельной областью могут быть определены, как обсуждается ранее и, при измерении как таковом, будут предпочтительно иметь по меньшей мере 60% или 65% идентичности последовательности, более предпочтительно, по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85% или 90% идентичности последовательности, даже более предпочтительно, по меньшей мере 93%, 95%, 98% или 99% идентичности последовательности. Предпочтительно, положения остатков, которые не являются идентичными, отличаются консервативными аминокислотными заменами. “Консервативная аминокислотная замена” представляет собой замену, при которой аминокислотный остаток заменяется еще одним другим аминокислотным остатком, имеющим боковую цепь (R группу) с аналогичными химическими свойствами (например, зарядом или гидрофобностью). В целом, консервативная аминокислотная замена не будет по существу изменять функциональные свойства белка. В случаях, где две или более аминокислотные последовательности отличаются друг от друга консервативными заменами, процент идентичности последовательности или степень сходства могут регулироваться по восходящей для коррекции консервативной природы замены.

d. Человеческие антитела

В еще одном варианте осуществления, антитела могут содержать полностью человеческие антитела. Термин "человеческое антитело" относится к антителу, которое обладает аминокислотной последовательностью, которая соответствует аминокислотной последовательности антитела, продуцируемого человеком, и/или было получено с использованием любого из методов получения человеческих антител.

Человеческие антитела могут продуцироваться с использованием различных методов, известных в данной области. Одним методом является фаговое отображение, при

котором библиотека (предпочтительно, человеческих) антител синтезируется на фагах, библиотеку подвергают скринингу с использованием интересующего антигена или его связывающей антитело части, и фаг, который связывает антиген, выделяют, и из него можно получить иммунореактивные фрагменты. Способы получения и скрининга таких библиотек являются хорошо известными в области, и наборы для генерации библиотек фагового отображения являются доступными для приобретения (например, Pharmacia Recombinant Phage Antibody System, номер по каталогу 27-9400-01; и Stratagene SurfZAP™ набор фагового отображения, номер по каталогу 240612). Существуют также другие способы и реагенты, которые могут применяться при генерации и скрининге библиотек отображения антител (см., например, патент США № 5,223,409; Публикацию PCT № WO 92/18619, WO 91/17271, WO 92/20791, WO 92/15679, WO 93/01288, WO 92/01047, WO 92/09690; и Barbas et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:7978-7982 (1991)).

В одном варианте осуществления, рекомбинантные человеческие антитела могут быть выделены посредством скрининга библиотеки рекомбинантных комбинаторных антител, полученных как описано выше. В одном варианте осуществления, библиотека представляет собой биьлиотеку фагового отображения scFv, генерируемую с использованием человеческих V_L и V_H кДНК, полученных из мРНК, выделенных из В-клеток.

Антитела, продуцируемые посредством интактных библиотек (либо природные или синтетические) могут иметь умеренную аффинность (K_a равно приблизительно 10^6-10^7 M^{-1}), но созревание аффинности можно также имитировать in vitro посредством построения и повторной селекции из вторичных библиотек, как описано в данной области. Например, мутация может вводиться статистическим образом in vitro посредством использования ошибающейся полимеразы (сообщается у Leung et al., Technique, 1: 11-15 (1989)). Дополнительно, созревание аффинности может выполняться посредством статистического мутирования одной или более CDR, например, с использованием ПЦР с праймерами, несущими случайную последовательность, охватывающую CDR, представляющую интерес, у выбранных индивидуальных Fv клонов, и скрининга клонов с более высокой аффинностью. В WO 9607754 описан способ индуцирования мутагенеза в CDR легкой цепи иммуноглобулина для создания библиотеки генов легкой цепи. Еще один другой эффективный подход состоит в рекомбинации V_H или V_L доменов, выбранных посредством фагового отображения с наборами природных вариантов V домена, полученных от неиммунизированных доноров и для скрининга на более высокую аффинность при нескольких циклах перетасовки цепи, как описано у Marks et al., Biotechnol., 10: 779-783 (1992). Данный метод обеспечивает продукцирование антител и фрагментов антител с константой диссоциации K_D (k_{off}/k_{on}), равной приблизительно 10^{-9}М или менее.

В других вариантах осуществления, могут применяться аналогичные методики с использованием библиотек, содержащих эукариотные клетки (например, дрожжей), которые экспрессируют пары связывания на их поверхности. См., например, патент США № 7,700,302 и патентную заявку США 12/404,059. В одном варианте осуществления, человеческое антитело выбирают из библиотеки фагов, где такая библиотека фагов экспрессирует человеческие антитела (Vaughan et al. Nature Biotechnology 14:309-314 (1996): Sheets et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:6157-6162 (1998). В других вариантах осуществления, человеческие пары связывания могут быть выделены из библиотек комбнаторных антител, генерируемых в эукариотных клетках, таких как

дрожжи. См., например, патент США № 7,700,302. Такие методы преимущественно обеспечивают скрининг большого числа кандидатных модуляторов и предоставляют относительно простое манипулирование кандидатными последовательностями (например, посредством созревания аффинности или рекомбинантной тасовки).

Человеческие антитела могут также быть получены посредством введения локусов человеческих иммуноглобулинов трансгенным животным, например, мышам, у которых гены эндогенных иммуноглобулинов были частично или полностью инактивированы, и которым были введены гены человеческих иммуноглобулинов. При стимуляции, наблюдали продуцирование человеческих антител, которое является очень сходным с наблюдаемым у людей во всех отношениях, включающих перегруппировку генов, сборку и набор антител. Данный подход описан, например, в патентах США №№. 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,661,016, и в патентах США №№ 6,075,181 и 6,150,584, касающихся технологии XenoMouse®; и Lonberg и Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13:65-93 (1995). Альтернативно, человеческие антитела могут быть получены посредством иммортализации человеческих В-лимфоцитов, продуцирующих антитела, направленные против целевого антигена, (такие В-лимфоциты могут быть извлечены из индивидуума, страдающего от неопластического нарушения, или могут быть иммунизированы in vitro). См., например, Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner et al., J. Immunol, 147 (l):86-95 (1991); и патент США № 5,750,373.

3. Рекомбинантное получение антител

Антитела и их фрагменты могут быть получены или модифицированы с использованием генетического материала, полученного из клеток, продуцирующих антитела, и рекомбинантной технологии (см., например, Berger и Kimmel, Guide to Molecular Cloning Techniques, Methods in Enzymology vol. 152 Academic Press, Inc., San Diego, CA; Sambrook и Russell (Eds.) (2000) Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3rd Ed.), NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel et al. (2002) Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Wiley, John & Sons, Inc. (дополненноео в 2006); и патент США № 7,709,611).

Более конкретно, еще один другой аспект изобретения относится к молекулам нуклеиновых кислот, которые кодируют антитела изобретения. Нуклеиновые кислоты могут присутствовать в цельных клетках, в клеточном лизате, или в частично очищенной или по существу чистой форме. Нуклеиновая кислота является “выделенной” или “полученной по существу чистой”, когда ее очищают от других клеточных компонентов или других посторонних веществ, например, других клеточных нуклеиновых кислот или белков, посредством стандартных методов, включающих щелочную/SDS обработку, окрашивание с CsCl, колоночную хроматографию, элекрофорез на агарозном геле и другие, хорошо известные в области. Нуклеиновая кислота изобретения может представлять собой, например, ДНК или РНК и может содержать или может не содержать интронные последовательности. В более общем значении термин “нуклеиновая кислота”, как используют в данном документе, включает геномные ДНК, кДНК, РНК и их искусственные варианты (например, пептиднуклеиновые кислоты), либо одноцепочечные или двухцепочечные. В предпочтительном варианте осуществления, нуклеиновая кислота представляет собой молекулу кДНК.

Нуклеиновые кислоты изобретения могут быть получены с использованием стандартных методов молекулярной биологии. Для антител, экспрессируемых гибридомами (например, гибридомами, полученными из трансгенных мышей, несущих гены человеческих иммуноглобулинов, как дополнительно описано ниже), кДНК,

кодирующие легкие и тяжелые цепи антитела, полученного посредством гибридомы, могут быть получены стандартной амплификацией ПЦР или методами клонирования кДНК. Для антител, полученных из библиотеки генов иммуноглобулинов (например, с использованием методов фагового отображения), нуклеиновая кислота, кодирующая антитело, может быть извлечена из библиотеки.

Как только получают фрагменты ДНК, кодирующие V_H и V_L сегменты, с этими фрагментами ДНК можно дополнительно проводить манипуляции посредством стандартных методов рекомбинантных ДНК, например, чтобы преобразовать гены вариабельной области в гены цепи непроцессированного антитела, в гены Fab фрагмента или в ген scFv. При этих манипуляциях, V_L- или V_H-кодирующий фрагмент ДНК является функционально связанным с еще одним фрагментом ДНК, кодирующим еше один белок, такой как константная область антитела или гибкий линкер. Термин “функционально связанный”, как применяют в данном контексте, предназначен для обозначения того, что два фрагмента ДНК соединены таким образом, что аминокислотные последовательности, кодируемые двумя фрагментами ДНК остаются внутри рамки.

Выделенная ДНК, кодирующая V_H область, может быть пробразована в ген непроцессированной тяжелой цепи посредством функционального связывания V_H-кодирующей ДНК с еще одной молекулой ДНК, кодирующей константные области тяжелой цепи (C_H1, C_H2 и C_H3). Последовательности человеческих генов константной области тяжелой цепи являются известными в данной области (см. например, Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242), и ДНК фрагменты, охватывающие данные области, могут быть получены посредством стандартной амплификации ПЦР. Константная область тяжелой цепи может представлять собой константную область IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM или IgD, но наиболее предпочтительно является константной областью IgG1 или IgG4. Как обсуждается более подробно ниже, иллюстративная константная область IgG1, которая является совместимой с принципами данного документа, приводится как SEQ ID NO: 6 в прилагаемом списке последовательностей. Для гена тяжелой цепи фрагмента Fab, VH-кодирующая ДНК может быть функционально связана с еще одной молекулой ДНК, кодирующей только константную область CH1 тяжелой цепи.

Выделенная ДНК, кодирующая V_L область, может быть преобразована в ген непрцессированной легкой цепи (а также ген легкой цепи Fab) посредством функционального связывания V_L-кодирующей ДНК с еще одной молекулой ДНК, кодирующей константную область легкой цепи, C_L. Последовательности человеческих генов константной области легкой цепи известны в данной области (см., например, Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242), и фрагменты ДНК, охватывающие эти области могут быть получены посредством стандартной амплификации ПЦР. Константная область легкой цепи может представлять собой каппа или лямбда константную область, но, наиболее предпочтительно, представляет собй каппа константную область. В данном отношении, иллюстративная совместимая каппа константная область легкой цепи приводится в виде SEQ ID NO: 5 в прилагаемом списке последовательностей.

Рассматриваем изобретение также предоставляет векторы, содержащие такие

нуклеиновые кислоты, описанные выше, которые могут быть функционально связаны с промотором (см., например, WO 86/05807; WO 89/01036; и патент США № 5,122,464); и другие транскрипционные регуляторные и управляющие процессингом элементы эукариотного секреторного пути. Изобретение также предоставляет клетки-хозяева, укрывающие эти векторы и системы экспрессии хозяина.

Как используют в данном документе, термин “система экспрессии хозяина” включает любой тип клеточной системы, которая может быть сконструирована, чтобы генерировать либо нуклеиновые кислоты или полипептиды и антитела изобретения. Такие системы экспрессии хозяина включают, но не ограничиваются перечисленным, микроорганизмы (например, E. coli или B. subtilis), трансформированные или трансфицированные рекомбинантной ДНК бактериофага или плазмидную ДНК; дрожжи (например, Saccharomyces), трансфицированные рекомбинантными дрожжевыми векторами экспрессии; или клетки млекопитающих (клетки например, COS, CHO-S, HEK-293T, 3T3), укрывающие рекомбинантные конструкции экспрессии, содержащие промоторы, являющиеся производными генома клеток млекопитающих или вирусов (например, аденовирусный поздний промотор). Клетка-хозяин может быть со-трансфицирована двумя векторами экспрессии, например, первым вектором, кодирующим полипептид, производный от тяжелой цепи, и вторым вектором кодирующим полипептид, производный от легкой цепи.

Способы трансформации клеток млекопитающих хорошо известны в области. См., например, патенты США №№ 4,399,216, 4,912,040, 4,740,461 и 4,959,455. Клетка-хозяин также может быть сконструирована, чтобы обеспечить продуцирование антигенсвязывающей молекулы с различными характеристиками (например, модифицированных гликоформ или белков, имеющих активность GnTIII).

Для продолжительного продуцирования рекомбинантных белков с высоким выходом стабильная экспрессия является предпочтительной. Соответственно, клеточные линии, которые стабильно экспрессируют выбранное антитело, могут быть сконструированы с использованием стандартных признанных в области методов, и образуют часть изобретения. В большей степени чем с использованием векторов экспрессии, которые содержат вирусные точки начала репликации, клетки-хозяева могут быть трансформированы с помощью ДНК, управляемой соответствующими контрольными элементами экспрессии (например, промоторными или энхансерными последовательностями, терминаторами транскрипции, сайтами полиаденилирования, и т.д.), и селектируемым маркером. Могут применяться любые из систем селекции, хорошо известных в области, включая систему экспрессии гена глутаминсинтетазы (систему GS), которая предоставляет эффективный подход для усиления экспрессии при некоторых условиях. Система GS обсуждается полностью или частично в связи с EP 0 216 846, EP 0 256 055, EP 0 323 997 и EP 0 338 841 и патентами США №№ 5,591,639 и 5,879,936. Еще одной предпочтительной системой экспрессии для разработки стабильных клеточных линий является набор Freedom™ CHO-S (Life Technologies).

Как только антитело изобретения было продуцировано посредством рекомбинантной экспрессии или любого другого из раскрытых методов, оно может быть очищено или выделено посредством методов, известных в данной области, что означает его идентификацию и отделение и/или извлечение из его природного окружения и отделение от посторонних веществ, которые могли бы препятствовать диагностическим или терапевтическим применениям для антитела. Выделенные антитела включают антитела in situ внутри рекомбинантных клеток.

Эти выделенные препараты могут быть очищены с использованием различных

признанных в области методов, таких как, например, ионообменная и гель-проникающая хроматография, диализ, диафильтрация и аффинная хроматография, в частности, аффинная хроматография с Белком A или Белком G.

4. Селекция после продуцирования

Независимо от того, как они получены, продуцирующие антитела клетки (например, гибридомы, дрожжевые колонии, и т.д.) могут быть выбраны, клонированы и дополнительно скринированы по желательным характеристикам, включающим, например, устойчивый рост, высокое продуцирование антител и желательные характеристики антител, такие как высокая аффинность к антигену, представляющему интерес. Гибридомы могут быть распространены in vitro в культуре клеток или in vivo в сингенных иммунодефицитных животных. Способы селекции, клонирования и распростанения гибридом и/или колоний являются хорошо известными рядовым специалистам в области. Как только желательные антитела идентифицируют, относящийся к ним генетический материал может быть выделен, обработан и экспрессирован с использованием обычных, принятых в данной области методов молекулярной биологии и биохимических методов.

Антитела, продуцируемые посредством интактных библиотек, (либо природные или синтетические) могут иметь умеренную аффинность (K_a равно приблизительно 10^6-10^7 M^{-1}). Чтобы увеличить аффинность, созревание аффинности может быть имитировано in vitro посредством построения библиотек антител (например, посредством введения случайных мутаций in vitro с использованием ошибающейся полимеразы) и реселекции антител с высокой аффинностью к антигену из этих вторичных библиотек (например, посредством применения фагового или дрожжевого отображения). WO 9607754 описывает способ индуцирования мутагенеза в CDR легкой цепи иммуноглобулина для создания библиотеки генов легкой цепи.

Для селекции антител могут применяться различные методы, включающие, но не ограниченные перечисленным, фаговое или дрожжевое отображение, при котором библиотеку человеческих комбинаторных антител или фрагментов scFv синтезируют на фагах или дрожжах, библиотеку скринируют с антигеном, представляющим интерес, или его частью, связывающей антитело, и выделяют фаг или дрожжи, которые связывают антиген, из которых можно получать антитела или иммунореактивные фрагменты (Vaughan et al., 1996, PMID: 9630891; Sheets et al., 1998, PMID: 9600934; Boder et al., 1997, PMID: 9181578; Pepper et al., 2008, PMID: 18336206). Наборы для генерации библиотек фагового или дрожжевого отбражения являются доступными для приобретения. Существуют также другие методы и реагенты, которые могут применяться при генерации и скрининге библиотек отображения антител (см. патент США № 5,223,409; WO 92/18619, WO 91/17271, WO 92/20791, WO 92/15679, WO 93/01288, WO 92/01047, WO 92/09690; и Barbas et al., 1991, PMID: 1896445). Такие методы преимущественно обеспечивают скрининг большого числа кандидатных антител и предоставляют относительно простое манипулирование с последовательностями (например, посредством рекомбинантной тасовки).

5. Фрагменты и производные антитела

a. Фрагменты

Независимо от того, какая форма модулятора (например, химерная, гуманизированная и т.д.) выбрана для практического осуществления изобретения, следует принимать во внимание, что иммунореактивные фрагменты модулятора могут применяться в соответствии с принципами данного документа. “Фрагмент антитела"

содержит по меньшей мере часть интактного антитела. Как используют в данном документе, термин "фрагмент" молекулы антитела включает антигенсвязывающие фрагменты антител, и термин “антигенсвязывающий фрагмент” относится к полипептидному фрагменту иммуноглобулина или антитела, который иммуноспецифически связывается или взаимодействует с выбранным антигеном или его иммуногенной детерминантой, или конкурирует с интактным антителом из которого были получены фрагменты для специфического связывания антигена.

Иллюстративные фрагменты включают: V_L, V_H, scFv, F(ab')2 фрагмент, Fab фрагмент, Fd фрагмент, Fv фрагмент, фрагменты одиночного домена антитела, диатела, линейные антитела, молекулы одноцепочечного антитела и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антитела. В дополнение, активный фрагмент содержит часть антитела, которая сохраняет свою способность взаимодействовать с антигеном/субстратами или рецепторами и модифицировать их образом, аналогичным обрзу действию интактного антитела (несмотря на возможную в некоторой степени меньшую эффективность).

В других вариантах осуществления, фрагмент антитела представляет собой фрагмент, который содержит Fc область, и, который сохраняет по меньшей мере одну из биологических функций, обычно ассоциированных с Fc областью, когда он присутствует в интактном антителе, такую как связывание FcRn, модуляцию периода времени полужизни антитела, функцию ADCC и связывание комплемента. В одном варианте осуществления, фрагмент антитела представляет собой моновалентное антитело, которое имеет время полужизни in vivo, по существу аналогичное времени полужизни интактного антитела. Например, такой фрагмент антитела может содержать плечо связывания антигена, связанное с Fc последовательностью, способной придавать фрагменту стабильность in vivo.

Как признают квалифицированные специалисты в области, фрагменты могут быть получены посредством химической или ферментативной обработки (такой как папаином или пепсином) интактного или полного антитела или цепи антитела или рекомбинантными средствами. См., например, Fundamental Immunology, W. E. Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1999), на предмет более подробного описания фрагментов антител.

b. Мультивалентные антитела

В одном варианте осуществления, модуляторы изобретения могут быть моновалентными или мультивалентными (например, бивалентными, тривалентными, и т.д.). Как используют в данном документе, термин "валентность" относится к числу потенциальных участков целенаправленного связывания, ассоциированных с антителом. Каждый участок целенаправленного связывания специфически связывается с одной целевой молекулой или специфическим положением или локусом на целевой молекуле. Когда антитело является моновалентным, каждый участок связывания молекулы будет специфически связываться с единственным положением антигена или эпитопа. Когда антитело содержит более одного участка целевого связывания, (является мультивалентным), каждый участок целевого связывания может специфически связываться с одинаковыми или различными молекулами (например, может связываться с различными лигандами или различными антигенами, или различными эпитопами или положениями на одном и том же антигене). См., например, патент США № 2009/0130105. В каждом случае по меньшей мере один из участков связывания будет содержать эпитоп, мотив или домен, ассоциированный с изоформой DLL3.

В одном варианте осуществления, модуляторы представляют собой биспецифические антитела, в которых две цепи имеют различные специфичности, как описано в Millstein

et al., 1983, Nature, 305:537-539. Другие варианты осуществления включают антитела с дополнительными специфичностями, такие как триспецифические антитела. Другие более усложненные совместимые мультиспецифическин конструкции и методы их изготовления приведены в патенте США № 2009/0155255, а также WO 94/04690; Suresh et al., 1986, Methods in Enzymology, 121:210; и WO96/27011.

Как упоминается выше, мультивалентн антитела могут иммуноспецифически связываться с различными эпитопами желательной молекулы-мишени или могут иммуноспецифически связываться с молекулой-мишенью, а также с гетерологичным эпитопом, таким как гетерологичный полипептид или вещество твердой подложки. В то время как предпочтительные варианты осуществления анти-DLL3 антитела только связывают два антигена, (т.е. биспецифические антитела), антитела с дополнительными специфичностями, такие как триспецифические антитела, также охватываются рассматриваемым изобретением. Биспецифические антитела также включают сшитые или "гетероконъюгатные" антитела. Например, одно из антител в гетероконъюгате может сочетаться с авидином, другое - с биотином. Такие антитела были предложены, например, ждя нацеливания клеток иммунной системы на нежелательные клетки (патент США № 4,676,980), и для лечения инфекции ВИЧ (WO 91/00360, WO 92/200373 и EP 03089). Гетероконъюгатные антитела могут быть получены с использованием любых удобных методов сшивки. Подходящие сшивающие средства являются хорошо известными в области, и раскрыты в патенте США № 4,676,980, вместе с рядом технологий сшивки.

В еще других вариантах осуществления, вариабельные домены антитела с желательными специфичностями связывания (антитело-антиген комбинирующими участками) гибридизируют с последовательностями константных доменов иммуноглобулинов, такими как последовательность константного домена тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащая по меньшей мере часть шарнирной области, C_H2, и/или C_H3 областей, с использованием методов, хорошо известных рядовым специалистам в области.

c. Модификации Fc области

В дополнение к различным модификациям, заменам, присоединениям или делециям в вариабельной или связывающей области раскрытых антител, приведенных выше, специалисты в данной области смогут понять, что выбранные варианты осуществления настоящего изобретения могут также содержать замены или модификации константной области (т.е. Fc области). Более конкретно, предусматривают, что DLL3 модуляторы изобретения могут содержать помимо прочего одну или более дополнительных замен, мутаций и/или модификаций аминокислотных остатков, что приводит в результате к соединению с предпочтительными характеристиками, включающими, но не ограниченными перечисленным: измененную фармакокинетику, увеличенное время полужизни в сыворотке, увеличенную аффинность связывания, сниженную иммуногенность, увеличенное продуцирование, измененное связывание Fc лиганда с Fc рецептором (FcR), увеличенную или сниженную “ADCC” (антителозависимую клеточно опосредованную цитотоксичность) или активность “CDC” (комплемент-зависимую цитотоксичность), измененные гликозилирование и/или дисульфидные связи и модифицированнцю специфичность связывания. В данной связи следует принимать во внимание, что эти Fc варианты могут преимущественно применяться для увеличения эффективных анти-неопластических свойств раскрытых модуляторов.

С этой целью некоторые варианты осуществления изобретения может содержать замены или модификации Fc области, например добавление одного или нескольких

аминокислотных остатков, замены, мутации и/или модификации для получения соединения с увеличенными или предпочтительными Fc-эффекторными функциями. Например, изменения в аминокислотных остатках, вовлеченных во взаимодействие между Fc доменом и Fc рецептором (например, FcγRI, FcγRIIA и B, FcγRIII и FcRn) могут приводить к увеличенной цитотоксичности и/или измененной фармакокинетике, такой как увеличенное время полужизни в сыворотке (см., например, Rav and etc and Kinet, Annu. Rev. Immunol 9:457-92 (1991); Capel et al., Immunomethods 4:25-34 (1994); и de Haas et al., J. Lab. Clin. Med. 126:330-41 (1995), каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки).

В избранных вариантах осуществления, антитела с увеличенными значениями времени полужизни in vivo могут генерироваться посредством модифицирования (например, замещения, делеции или добавления) аминокислотных остатков, идентифицированных как вовлеченных во взаимодействие между Fc доменом и FcRn рецептором (см., например, International Publication NO. WO 97/34631; WO 04/029207; патент США № 6,737,056 и патент США № 2003/0190311. По отношению к таким вариантам осуществления, Fc варианты могут обеспечивать значения времени полужизни у млекопитающего, предпочтительно, человека, большие, чем 5 дней, большие, чем 10 дней, большие, чем 15 дней, предпочтительно, большие, чем 20 дней, большие, чем 25 дней, большие, чем 30 дней, большие, чем 35 дней, большие, чем 40 дней, большие, чем 45 дней, большие, чем 2 месяца, большие, чем 3 месяца, большие, чем 4 месяца или большие, чем 5 месяцев. Увеличенное время полужизни приводит к более высокому сывороточному титру, что, таким образом, снижает частоту введения антител и/или снижает концентрацию антител, подлежащих введению. Связывание с человеческим FcRn in vivo и время полужизни в сыворотке человеческих полипептидов, связывающих FcRn с высокой аффинностью, можно проанализировать, например, у трансгенных мышей или трансфицированных человеческих клеточных линий, экспрессирующих человеческий FcRn, или у приматов, которым вводят полипептиды с вариантной Fc областью. WO 2000/42072 описывает варианты антитела с улучшенным или уменьшенным связыванием с FcRn. См., также, например, Shields et al. J. Biol. Chem. 9 (2):6591-6604 (2001).

В других вариантах осуществления, изменения Fc могут приводить к увеличенной или сниженной активности ADCC или CDC. Как известно в области, CDC относится к лизису клетки-мишени в присутствии комплемента, а ADCC относится к форме цитотоксичности, при которой секретируемый Ig, связанный на FcR, присутствующий на некоторых цитотоксических клетках (например, клетках естественных киллеров, нейтрофилах и макрофагов), позволяет этим цитотоксическим эффекторным клеткам связываться специфически с антиген-несущей клеткой-мишенью и впоследствии уничтожать клетку-мишень с помощью цитотоксинов. В контексте рассматриваемого изобретения предоставлены варианты антитела с "измененной" аффинностью связывания с FcR, которая либо увеличивает или уменьшает связывание в сравнении с родительским или немодифицированным антителом или с антителом, содержащим нативную последовательность FcR. Такие варианты, которые проявляют сниженное связывание, могут обладать небольшим учитываемым связыванием или не обладать им, например, 0-20% связывания с FcR в сравнении с нативной последовательностью, например, определенным методами, хорошо известными в области. В других вариантах осуществления вариант будет проявлять увеличенное связывание по сравнению с Fc доменом нативного иммуноглобулина. Следует принимать во внимание, что эти типы Fc вариантов могут преимущественно применяться для увеличения эффективных анти-

неопластических свойств раскрытых антител. В еще других вариантах осуществления, такие изменения приводят к увеличенной аффинности связывания, сниженной иммуногенности, увеличенному продуцированию, измененному гликозилированию и/или дисульфидным связям (например, для участков конъюгирования), модифицированной специфичности связывания, увеличенному фагоцитозу; и/или нисходящей регуляции рецепторов клеточной поверхности (например, В-клеточного рецептора; BCR), и т.д.

d. Измененное гликозилирование

Еще другие варианты осуществления содержат одну или несколько сконструированных гликоформ, т.е., модулятор DLL3, содержащий измененную схему гликозилирования или измененный углеводный состав, который ковалентно присоединен к белку (например, в Fc домене). См., например, Shields, R. L. et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740. Сконструированные гликоформы могут быть применимыми для различных целей, включающих, но не ограниченных перечисленным усиление или ослабление эффекторной функции, увеличение аффинности модулятора к мишени или облегчение продуцирования модулятора. В некоторых вариантах осуществления, где ослабленная эффекторная функция является желательной, молекула может быть сконструирована для экспрессии агликозилированной формы. Замены, которые могут приводить к устранению одного или более участков гликозилирования каркаса вариабельной области, чтобы, таким образом, исключить гликозилирование на этом участке, являются хорошо известными (см., например, патенты США №№ 5,714,350 и 6,350,861). Напротив, усиленные эффекторные функции или улучшенное связывание могут придаваться Fc-содержащей молекуле посредством конструирования в одном или нескольких дополнительных участков гликозилирования.

Другие варианты осуществления включают вариант Fc, который имеет измененный состав гликозилирования, такой как гипофукозилированное антитело, имеющее уменьшенное количество фукозильных остатков, или антитело, имеющее увеличенные раздвоенные структуры GlcNAc. Было продемонстрировано, что такие измененные схемы гликозилирования увеличивают ADCC способность антител. Сконструированные гликоформы могут генерироваться любым способом, известным специалисту в данной области, например, посредством использования сконструированных или вариантных экспрессионных штаммов, посредством со-экспрессии с помощью одного или более ферментов (например N-ацетилглюкозоаминилтрансферазы III (GnTI11)), посредством экспрессирования молекулы, содержащей Fc-область, в различных организмах или клеточных линиях от различных организмов, или посредством модификации углевода (углеводов) после того, как молекула, содержащая Fc-область была экспрессирована (см., например, WO 2012/117002).

e. Дополнительный процессинг

Модуляторы могут быть различным образом модифицированы во время или после получения, например, посредством гликозилирования, ацетилирования, фосфорилирования, амидирования, дериватизации известными защитными/блокирующими группами, протерлитического расщепления, связывания с молекулой антитела или другого клеточного лиганда и т.д. Любые из многочисленных химических модификаций могут выполняться известными методами, включающими, но не ограниченными перечисленным, специфичное химическое расщепление цианогенбромидом, трипсином, химотрипсином, папаином, протеазой V8, $NaBH_4$, ацетилированием, формилирование, окисление, восстановление, метаболический синтез в присутствии туникамицина и т.д.

Различные посттрансляционные модификации, также охватываемые изобретением, включают например, N-связанные или O-связанные углеводные цепи, процессинг N-терминальных или C-терминальных концов, присоединение химических фрагментов к аминокислотному скелету, химические модификации N-связанных или O-связанных углеводных цепей, и присоединение или делецию N-терминального метионинового остатка в результате экспрессии прокариотной клетки-хозяина. Более того, модуляторы могут также быть модифицированы обнаруживаемой меткой, такой как ферментативная, флуоресцентная, радиоизотопная или аффинная метка, чтобы обеспечить обнаружение и выделение модулятора.

6. Характеристики антитела

Независимо от того, как модулятор получен, или какие из вышеуказанных форм он принимает, различные варианты осуществления раскрытых модуляторов могут проявлять некоторые характеристики. В избранных вариантах осуществления, клетки, пролуцирующие антитела (например, гибридомы или колонии дрожжей), могут быть выбраны, клонированы и дополнительно подвергнуты скринингу на благоприятные свойства, включающие, например, устойчивый рост, высокое продуцирование модулятора и, как обсуждается более подробно ниже, желательные характеристики модулятора. В других случаях характеристики модулятора могут придаваться или на них можно влиять посредством выбора конкретного антигена (например, специфичной изоформы DLL3) или иммунореактивного фрагмента целевого антигена для инокуляции животного. В еще других вариантах осуществления выбранные модуляторы могут быть сконструированы, как описано выше, для усиления или усовершенствования иммунохимических характеристик, таких как аффинность или фармакокинетика.

a. Нейтрализующие антитела

В некоторых вариантах осуществления, конъюгаты будут содержать “нейтрализующие” антитела или их производные или фрагменты. Таким образом, настоящее изобретение может включать молекулы антитела, которые связывают специфичные домены, мотивы или эпитопы, и способны к блокированию, снижению или ингибированию биологической активности DLL3. В более общем смысле, термин “нейтрализующее антитело” относится к антителу, которое связывается или взаимодействует с молекулой-мишенью или лигандом и предотвращает связывание или ассоциацию молекулы-мишени с партнером связывания, таким как рецептор или субстрат, посредством этого прерывая биологический ответ, который иначе являлся бы результатом взаимодействия молекул.

Следует принимать во внимание, что аналитические тесты на конкурентное связывание, известные в данной области, могут применяться для оценки связывания и специфичности антитела или его иммунологически функционального фрагмента или производного. По отношению к рассматриваемому изобретению, антитело или фрагмент будут удерживаться, чтобы ингибировать или снижать связывание DLL3 с партнером связывания или субстратом, когда избыток антитела уменьшает количество партнера связывания, связанного с DLL3, на по меньшей мере приблизительно 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% или более, как измеряют, например, посредством активности Нотч-рецептора или в аналитическом тесте на конкурентное связывание in vitro. В случае антител к DLL3, например, нейтрализующее антитело или антагонист будут предпочтительно изменять активность Нотч-рецептора на по меньшей мере приблизительно 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% или более. Следует принимать во внимание, что эта модифицированная активность может быть измерена непосредственно с использованием методов, принятых в данной области,

или может быть измерена под воздействием, приводящим к изменению активности с понижением (например, онкогенез, выживаемость клеток или активация или подавление Нотч-реагирующих генов). Предпочтительно, способность антитела нейтрализовать активность DLL3 оценивают по ингибированию связывания DLL3 с Нотч-рецептором или посредством оценки его способности смягчать опосредованную DLL3 репрессию сигнального пути Нотч.

b. Интернализированные антитела

Существуют очевидные доказательства того, что значительная часть экспрессированного белка DLL3 остается ассоциированной с поверхностью опухолеобразующей клетки, таким образом, обеспечивая локализацию и интернализацию раскрытых модуляторов. В предпочтительных вариантах осуществления такие модуляторы могут быть ассоциированы или конъюгированны с противоопухолевым средством, таким как цитотоксические фрагменты, которые уничтожают клетку при интернализации. В особенно предпочтительных вариантах осуществления модулятор будет содержать конъюгат интернализированного антитела с лекарственным средством.

Как используют в данном документе, модулятор, который “интернализует”, является модулятором, который захватывается клеткой (наряду с любой полезной нагрузкой) при связывании с ассоциированным антигеном или рецептором. Как следует понимать, интернализированный модулятор может, в предпочтительных вариантах осуществления, содержать антитело, включая фрагмент антитела и их производные, а также конъюгаты антитела. Интернализация может происходить in vitro или in vivo. Для терапевтических применений, интернализация будет предпочтительно происходить in vivo у субъекта, нуждающегося в этом. Число интернализованных молекул антитела может быть достаточным или соответствующим, чтобы уничтожить антиген-экспрессирующую клетку, особенно, антиген-экспрессирующую раковую стволовую клетку. В зависимости от активности антитела или конъюгата антитела, в некоторых случаях, захват единственной молекулы антитела в клетку является достаточным для уничтожения клетки-мишени, с которой антитело связывается. Например, некоторые токсины являются настолько высокоактивными, что интернализация нескольких молекул токсина, конъюгированного с антителом, является достаточной для уничтожения опухолевой клетки. Интернализируется ли антитело при связывании с клеткой млекопитающего, может быть определено различнвми признанными в области аналитическими тестами, включающими описанные в Примерах ниже. Методы обнаружения того, интернализуется ли антитело в клетку также описаны в патенте США № 7,619,068, который полностью включен в данный документ посредством ссылки.

c. Истощающие антитела

В других вариантах осуществления антитела будут содержать истощающие антитела или их производные или фрагменты. Термин “истощающее” антитело относится к антителу, которое предпочтительно связывается или ассоциируется с антигеном на поверхности клетки или рядом с ней и индуцирует, инициирует или вызывает смерть или устранение клетки (например, посредством CDC, ADCC или введения цитотоксического средства). В некоторых вариантах осуществления, выбранные истощающие антитела будут ассоциированы или конъюгированы с цитотоксическим средством.

Предпочтительно, истощающее антитело будет обладать способностью к удалению, ограничению дееспособности, устранению или уничтожению, по меньшей мере, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, или 99% DLL3 онкогенных клеток

в определенной клеточной популяции. В некоторых вариантах осуществления клеточная популяция может содержать обогащенные, секционированные, очищенные или выделенные поддерживающие опухоль клетки. В других вариантах осуществления клеточная популяция может содержать образцы цельной опухоли или гетерогенные опухолевые экстракты, которые содержат поддерживающие опухоль клетки. Специалисты в области смогут понять, что стандартные биохимические методы, описанные в Примерах ниже (например, Примерах 8 - 10), могут применяться для непрерывной регистрации и количественной оценки истощения онкогенных клеток или поддерживающих опухоль клеток в соответствии с принципами данного документа.

d. Биннинг и картирование эпитопов

Следует дополнительно учитывать, что раскрытые модуляторы анти-DLL3 антитела будут ассоциироваться, или связываться с дискретными эпитопами или иммуногенными детерминантами, представленными выбранной мишенью или ее фрагментом. В некоторых вариантах осуществления, эпитоп или иммуногенные детерминанты включают химически активные поверхностные группировки молекул, таких как аминокислоты, сахарные боковые цепи, фосфорильные группы или сульфонильные группы, и, в некоторых вариантах осуществления, могут иметь специфичные характеристики трехмерной структуры и/или специфичные характеристики заряда. Таким образом, как используют в данном документе, термин “эпитоп” включает любую белковую детерминанту, способную к специфическому связыванию с иммуноглобулином или Т-клеточным рецептором или иным образом взаимодействующую с молекулой. В некоторых вариантах осуществления, утверждают, что антитело специфически связывается (или иммуноспецифически связывается или взаимодействует) с антигеном, когда оно преимущественно распознает его целевой антиген в сложной смеси белков и/или макромолекул. В предпочтительных вариантах осуществления, утверждают, что антитело специфически связывается с антигеном когда равновесная константа диссоциации (K_D) составляеи меньше, чем или равна 10^{-6}М, или меньше, чем или равна 10^{-7}М, более предпочтительно, когда равновесная константа диссоциации составляет меньше, чем или равна 10^{-8}М, и, даже более предпочтительно, когда константа диссоциации составляет меньше, чем или равна 10^{-9}М.

Более направленно, термин “эпитоп” применяют в его общепринятом биохимическом смысле, и он относится к той части целевого антигена, которая может распознаваться и быть специфически связанной конкретным модулятором антитела. Когда антиген представляет собой полипептид, такой как DLL3, эпитопы могут обычно образовываться как из смежных аминокислот, так и несмежных аминокислот находящихся рядом при образовании третичной складчатой структуры белка (“конформационные эпитопы”). В таких конформационных эпитопах точки взаимодействия находятся на протяжении аминокислотных остатков в белке, которые линейно разделены друг с другом. Эпитопы, образованные из смежных аминокислот (иногда называемых “линейными” или “непрерывными” эпитопами), обычно сохраняются при денатурации белка, в то время, как эпитопы, образованные посредством образования третичной складчатой структуры, обычно утрачиваются при денатурации белка. При любом событии эпитоп антитела обычно включает по меньшей мере 3, и более обычно, по меньшей мере 5 или 8-10 аминокислот в уникальной пространственной конформации.

В данном отношении следует принимать во внимание, что, в некоторых вариантах осуществления, эпитоп может располагаться в одной или нескольких областях, одном или нескольких доменах или мотивах белка DLL3 (например, аминокислоты 1-618

изоформы 1) или ассоциирован с ними. Как обсуждается более подробно в данном документе, внеклеточная область белка DLL3 содержит ряд общепризнанных доменов, включающих шесть EGF-подобных доменов и домен DSL. В целях рассматриваемого раскрытия, термин “домен” будет применяться в соответствии с его общепринятым значением, и будет сохраняться для обозначения идентифицируемого или определяемого консервативного структурного объекта в белке, который проявляет отличительное содержание вторичной структуры. Во многих случаях, гомологичные домены с общими функциями будут обычно показывать сходства последовательностей и обнаруживаться в ряде несравнимых белков (например, EGF-подобные домены, как сообщается, обнаружены в по меньшей мере 471 различном белке). Аналогично, принятый в области термин “мотив” будет применяться в соответствии с его общим значением, и будет, как правило, относиться к короткой, консервативной области белка, которая состоит обычно из десяти - двадцати смежных аминокислотных остатоков. Как обсуждается на протяжении всей заявки, выбранные варианты осуществления включают модуляторы, которые ассоциируются или связываются с эпитопом внутри специфичных областей, доменов или мотивов DLL3.

При любом событии, как только определяют желательный эпитоп на антигене, является возможным генерировать антитела к этому эпитопу, например, посредством иммунизации эпитопом, содержащим пептид, с использованием методов, описанных в настоящем изобретении. Альтернативно, во время процесса обнаружения, генерация и характеризация антител может дать иноформацию о желательных эпитопах, расположенных в специфичных доменах или мотивах. На основании этой информации, затем возможно проводить конкурентный скрининг антител на предмет связывания с одиним и тем же эпитопом. Подход для достижения этого результата, заключается в проведении кокурентных исследований, чтобы найти антитела, которые конкурентно связываются друг с другом, т.е. антитела, конкурирующие за связывание с антигеном. Высокопроизводительный процесс биннинга антител, основанный на их перекрестной конкуренции описан в WO 03/48731. Другие методы биннинга на доменном уровне или картирования эпитопов, включающие конкуренцию модуляторов или экспрессию фрагмента антигена на дрожжах, приведены в Примерах ниже.

Как используют в данном документе, термин “биннинг” относится к методам, применяемым для группирования или классификации антител на основании их антигенсвязывающих характеристик и конкуренции. В то время как эти методы являются применимыми для определения и категоризации модуляторов рассматриваемого изобретения, бины не всегда непосредственно коррелируют с эпитопами, и такие первоначальные определения связывания эпитопа могут дополнительно уточняться и подтверждаться другой принятой в области методологией, описанной в данном документе. Однако, как обсуждается и показано в Примерах ниже, эмпирическое отнесение модуляторов антитела к индивидуальным бинам обеспечивает информацией, которая может указывать на терапевтический потенциал раскрытых модуляторов.

Более конкретно, можно определить связывается ли выбранное референтное антитело (или его фрагмент) с одинаковым эпитопом или перекрестно конкурирует за связывание со вторым тестируемым антителом (т.е., находтится в том же бине), используя методы, известные в области и приведенные в Примерах в данном документе. В одном варианте осуществления, модулятор референтного антитела ассоциируют с антигеном DLL3 в условиях насыщения, а затем определяют способность модулятора вторичного или тестируемого антитела к связыванию с DLL3, используя стандартные иммунохимические сетоды. Если тестируемое антитело способно по существу связываться с DLL3 в одно

и то же время с референтным анти-DLL3 антителом, тогда вторичное или тестируемое антитело связывается с различным эпитопом, чем первичное или референтное антитело. Однако, если тестируемое антитело неспособно связываться по существу с DLL3 в одно и то же время, тогда тестируемое антитело связывается с тем же самым эпитопом, перекрывающим эпитопом, или эпитопом, который находится в тесной близости (по меньшей мере стерически) с эпитопом, связанным первичным антителом. Таким образом, тестируемое антитело конкурирует за связывание с антигеном и находится в том же самом бине, что и референтное антитело.

Термин “конкурировать” или “конкурирующее антитело”, когда его применяют в контексте раскрытых модуляторов, означает соревнование между антителами, определяемое посредством аналитического теста, в котором тестируемое антитело или его иммунологически функциональный фрагмент в условиях тестирования предотвращает или ингибирует специфическое связывание референтного антитела с общим антигеном. Обычно, такой аналитический тест включает в себя применение очищенного антигена (например, DLL3 или его домена или фрагмента), связанного с твердой поверхностью или клетками, несущими любой из немеченого тестируемого иммуноглобулина или меченого референтного иммуноглобулина. Конкурентн ингибирование измеряют посредством определения количества метки, связанного с твердой поверхностью или клетками в присутствии тестируемого иммуноглобулина. Обычно, тестируемый иммуноглобулин присутствует в избытке и/или ему первоначально обеспечивают связывание. Антитела, идентифицируемые посредством конкурентного аналитического теста (конкурирующие антитела), включают антитела, связывающиеся с тем же самым эпитопом, как и референтное антитело, и антитела, связывающиеся с соседним эпитопом, достаточно приближенным к эпитопу, связанным референтным антителом, из-за имеющего место стерического затруднения. Дополнительные подробности, касающихся методов определения конкурентного связывания предоставлены в Примерах данного описания. Обычно, когда конкурирующее антитело присутствует в избытке, оно будет ингибировать специфическое связывание референтного антитела с общим антигеном на по меньшей мере 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% или 75%. В некоторых случаях, связывание ингибируется на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95% или 97% или более.

Напротив, когда референтное антитело является связанным, оно будет предпочтительно ингибировать связывание впоследствии добавленного тестируемого антитела (т.е., модулятора DLL3) на по меньшей мере 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% или 75%. В некоторых случаях, связывание тестируемого антитела ингибируется на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95% или 97% или более.

В отношении к рассматриваемому изобретению и изложенного в Примерах ниже, было определено (посредством поверхностного плазмонного резонанса или интерферометрии биослоя), что внеклеточный домен DLL3 определяет по меньшей мере девять бинов посредством конкурентного связывания, называемых “бин A” до “бина I” в данном документе. С учетом разделения, обеспечиваемого методами биннинга модулятора, полагают, что эти девять бинов включают большинство бинов, которые присутствуют во внеклеточной области белка DLL3.

В данном отношении, и как известно в данной области и подробно описано в Примерах ниже, желательные данные биннинга или конкурентного связывания могут быть получены с использованием твердофазного прямого или косвенного радиоиммунологического анализа (RIA), твердофазного прямого или косвенного ферментного иммунологического анализа (EIA или ELISA), сэндвич-конкурентного

анализа, системы Biacore™ 2000 (т.е., поверхностного плазмонного резонанса - GE Healthcare), анализатора ForteBio® (т.е., интерферометрии биослоя - ForteBio, Inc.) или методологии проточной цитометрии. Термин “поверхностный плазмонный резонанс”, как используют в данном документе, относится к оптическому явлению, которое позволяет проводить в режиме реального времени анализ специфических взаимодействий посредством обнаружения изменений концентрации белка внутри биосенсорной матрицы. Термин “интерферометрия биослоя” относится к методу оптического анализа, который анализирует схему интерференции белого света, отражаемого от двух поверхностей: слоя иммобилизованного белка на биосенсорном наконечнике, и внутреннего референтного слоя. Любое изменение числа молекул, связанных с биосенсорным наконечником вызывает сдвиг схемы интерференции, который может быть измерен в режиме реального времени. В особенно предпочтительных вариантах осуществления анализ (либо поверхностный плазмонный резонанс, интерферометрия биослоя или проточн цитометрия) проводят, используя прибор Biacore или ForteBio или проточный цитометр (например, FACSAria II), как демонстрируется в Примерах ниже.

Чтобы дополнительно характеризовать эпитопы, с которыми ассоциируются или связываются раскрытые модуляторы DLL3 антител, выполняли картирование эпитопов на доменном уровне с использованием модификации протокола, описанного Cochran et al. (J Immunol Methods. 287 (1-2):147-158 (2004), который включен в данный документ посредством ссылки). Вкратце, индивидуальные домены DLL3, содержащие специфичные аминокислотные последовательности экспрессировали на поверхности дрожжей, и связывание посредством каждого антитела к DLL3 определяли посредством проточной цитометрии. Результаты обсуждаются ниже в Примере 6 и показаны на ФИГ. 4.

Другие совместимые методы картирования эпитопов включают аланиновые мутанты сканирования, пептидные блоттинги (Reineke (2004) Methods Mol Biol 248:443-63) (в данный документ особым образом полностью включено посредством ссылки), или анализ пептидного расщепления. В дополнение, могут использоваться методы, такие как рассечение эпитопа, экстракция эпитопа и химическая модификация антигенов (Tomer (2000) Protein Science 9: 487-496) (в данный документ особым образом полностью включено посредством ссылки). В других вариантах осуществления Профилирование с помощью модификации (MAP), также известное как Основанное на структуре антигена профилирование антител (ASAP), предоставляет метод, который категоризует большие количества моноклональных антител (mAbs), направленных против одного и того же антигена в соответствии со сходством профиля связывания каждого антитела с химически или ферментативно модифицированными поверхностями антигена (патент США № 2004/0101920, особым образом полностью включенный в данный документ посредством ссылки). Каждая категория может отражать уникальный эпитоп, либо четко отличающийся от эпитопа, представленного еще одной категорией, или частично перекрывающийся с ним. Данная техгология обеспечивает быструю фильтрацию генетически идентичных антител, таким образом, что характеризация может быть сфокусирована на генетически отличимых антителах. Следует принимать во внимание, что MAP может применяться для сортировки модуляторов hDLL3 антител изобретения в группы антител, связывающих различные эпитопы.

Средства, применимые для изменения структуры иммобилизованного антигена включают ферменты, такие как протеолитические ферменты (например, трипсин, эндопротеаза Glu-C, эндопротеаза Asp-N, химотрипсин и т.д.). Средства, применимые для изменения структуры иммобилизованного антигена, могут также представлять собой химические средства, такие как, сукцинимидиловые сложные эфиры и их

производные, соединения, содержащие первичные амины, гидразины и карбогидразины, свободные аминокислоты и т.д.

Белок антигена может быть иммобилизован либо на поверхностях биосенсорного чипа или полистирольных гранулах. Последние могут быть обработаны с использованием, например, аналитическог теста, такого как анализ мультиплексного обнаружения LUMINEX™ (Luminex Corp.). Вследствие способности LUMINEX проводить манипуляции с мультиплексным анализом с использованием до 100 различных типов гранул, LUMINEX предоставляет почти неограниченные антигенные поверхности с различными модификациями, приводящими в результате к улучшенному разрешению при профилировании эпитопов антитела во время биосенсорного анализа.

е. Аффинность связывания

Помимо специфичности к эпитопам раскрытые антитела могут характеризоваться с использованием физических характеристик, таких как, например, аффинность связывания. В данной связи настоящее изобретение дополнительно охватывает применение антител, которые имеют высокую аффинность связывания для одной или более изоформ DLL3 или, в случае пэннинг-антител, более одного члена семейства DLL. Как используют в данном документе, термин “высокая аффинность” для IgG антитела относится к антителу, имеющему K_D,равную 10^{-8}M или менее, более предпочтительно, 10^{-9}M или менее, и даже более предпочтительно, 10^{-10}M или менее для целевого антигена. Однако, “высокая аффинность” связывания может варьировать для других изотипов антитела. Например, “высокая аффинность” связывания для изотипа IgM относится к антителу, имеющему K_D,равную 10^{-7}M или менее, более предпочтительно 10^{-8}M или менее, даже более предпочтительно, 10^{-9M} или менее.

Термин “K_D”, как используют в данном документе, предназначен для обозначения константы диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген. Утверждают, что антитело изобретения иммуноспецифически связывается со своим целевым антигеном, когда константа диссоциации K_D (k_{off}/k_{on}) составляет $\leq 10^{-7}$M. Антитело специфически связывает антиген с высокой аффинностью, когда K_D составляет $\leq 5\times10^{-9}$M, и с очень высокой аффинностью, когда K_D составляет $\leq 5\times10^{-10}$M. В одном варианте осуществления изобретения, антитело имеет $K_D\leq10^{-9}$M и скорость диссоциации, равную приблизительно 1×10^{-4}/сек. В одном варианте осуществления изобретения, константа скорости диссоциации равна $< 1\times10^{-5}$/сек. В других вариантах осуществления изобретения, антитело будет связываться с DLL3 с K_D, равной между приблизительно 10^{-7}M и 10^{-10}M, и в еще одном варианте осуществления оно будет связываться с $K_D\leq2\times10^{-10}$M. Еще другие выбранные варианты осуществления настоящего изобретения включают антитела, которые имеют константу диссоциации или K_D (k_{off}/k_{on}) меньше, чем 10^{-2}M, меньше, чем 5×10^{-2}M, меньше, чем 10^{-3}M, меньше, чем 5×10^{-3}M, меньше, чем 10^{-4}M, меньше, чем 5×10^{-4}M, меньше, чем 10^{-5}M, меньше, чем 5×10^{-5}M, меньше, чем 10^{-6}M, меньше, чем 5×10^{-6}M, меньше, чем 10^{-7}M, меньше, чем 5×10^{-7}M, меньше, чем 10^{-8}M, меньше, чем 5×10^{-8}M, меньше, чем 10^{-9}M, меньше, чем 5×10^{-9}M, меньше, чем 10^{-10}M, меньше, чем 5×10^{-10}M, меньше, чем 10^{-11}M, меньше, чем 5×10^{-11}M, меньше, чем

10^{-12}M, меньше, чем 5×10^{-12}M, меньше, чем 10^{-13}M, меньше, чем 5×10^{-13}M, меньше, чем 10^{-14}M, меньше, чем 5×10^{-14}M, меньше, чем 10^{-15}M или меньше, чем 5×10^{-15}M.

В конкретных вариантах осуществления, антитело изобретения, которое иммуноспецифически связывается с DLL3, имеет константу скорости ассоциации или k_{on} (или $k_{a)}$ (DLL3 (Ab)+антиген (Ag)$^{k}_{on}\leftarrow$Ab-Ag), равную по меньшей мере $10^5M^{-1}c^{-1}$, по меньшей мере $2\times10^5M^{-1}c^{-1}$, по меньшей мере $5\times10^5M^{-1}c^{-1}$, по меньшей мере $10^6M^{-1}c^{-1}$, по меньшей мере $5\times10^6M^{-1}c^{-1}$, по меньшей мере $10^7M^{-1}c^{-1}$, по меньшей мере $5\times10^7M^{-1}c^{-1}$, или по меньшей мере $10^8M^{-1}c^{-1}$.

В еще одном варианте осуществления, антитело изобретения которое иммуноспецифически связывается с DLL3, имеет константу скорости диссоциации или k_{off} (или k_d) (DLL3 (Ab)+антиген (Ag)$^{k}_{off}\leftarrow$Ab-Ag), меньше, чем $10^{-1}c^{-1}$, меньше, чем $5\times10^{-1}c^{-1}$, меньше, чем $10^{-2}c^{-1}$, меньше, чем $5\times10^{-2}c^{-1}$, меньше, чем $10^{-3}c^{-1}$, меньше, чем $5\times10^{-3}c^{-1}$, меньше, чем $10^{-4}c^{-1}$, меньше, чем $5\times10^{-4}c^{-1}$, меньше, чем $10^{-5}c^{-1}$, меньше, чем $5\times10^{-5}c^{-1}$, меньше, чем $10^{-6}c^{-1}$, меньше, чем $5\times10^{-6}c^{-1}$, меньше, чем $10^{-7}c^{-1}$, меньше, чем $5\times10^{-7}c^{-1}$, меньше, чем $10^{-8}c^{-1}$, меньше, чем $5\times10^{-8}c^{-1}$, меньше, чем $10^{-9}c^{-1}$, меньше, чем $5\times10^{-9}c^{-1}$ или меньше, чем $10^{-10}c^{-1}$.

В других выбранных вариантах осуществления настоящего изобретения анти-DLL3 антитела будут иметь константу аффинности или K_a (k_{on}/k_{off}), равную по меньшей мере 10^2M^{-1}, по меньшей мере $5\times10^2M^{-1}$, по меньшей мере 10^3M^{-1}, по меньшей мере $5\times10^3M^{-1}$, по меньшей мере 10^4M^{-1}, по меньшей мере $5\times10^4M^{-1}$, по меньшей мере 10^5M^{-1}, по меньшей мере $5\times10^5M^{-1}$, по меньшей мере 10^6M^{-1}, по меньшей мере $5\times10^6M^{-1}$, по меньшей мере 10^7M^{-1}, по меньшей мере $5\times10^7M^{-1}$, по меньшей мере 10^8M^{-1}, по меньшей мере $5\times10^8M^{-1}$, по меньшей мере 10^9M^{-1}, по меньшей мере $5\times10^9M^{-1}$, по меньшей мере $10^{10}M^{-1}$, по меньшей мере $5\times10^{10}M^{-1}$, по меньшей мере $10^{11}M^{-1}$, по меньшей мере $5\times10^{11}M^{-1}$, по меньшей мере $10^{12}M^{-1}$, по меньшей мере $5\times10^{12}M^{-1}$, по меньшей мере $10^{13}M^{-1}$, по меньшей мере $5\times10^{13}M^{-1}$, по меньшей мере $10^{14}M^{-1}$, по меньшей мере $5\times10^{14}M^{-1}$, по меньшей мере $10^{15}M^{-1}$ или по меньшей мере $5\times10^{15}M^{-1}$.

Помимо вышеуказанных модуляторных характеристик, антитела рассматриваемого изобретения могут дополнительно характеризоваться с использованием дополнительных физических характеристик, включающих, например, термическую стабильность (т.е., температуру плавления; Tm), и изоэлектрические точки. (См., например, Bjellqvist et al., 1993, Electrophoresis 14:1023; Vermeer et al., 2000, Biophys. J. 78:394-404; Vermeer et al., 2000, Biophys. J. 79: 2150-2154, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки).

V. Конъюгаты антитела с лекарственным средством и фрагменты лекарственное средство-линкер

Следует принимать во внимание, что конъюгаты DLL3 рассматриваемого изобретения содержат связующее средство клетки DLL3, ковалентно связанное через линкерный фрагмент с полезной нагрузкой в виде ПБД лекарственного средства. Как обсуждается в данном документе, конъюгаты DLL3 рассматриваемого изобретения могут применяться для предоставления любого из ПБД 1, ПБД 2, ПБД 3, ПБД 4 или ПБД 5

к месту расположения мишени (например, онкогенных клеток). Данное преимущественным образом достигается посредством раскрытых ADC, которые направляют связанную полезную нагрузку лекарственного средства к целевому участку в относительно нереакционноспособном, нетоксичном состоянии перед высвобождением и активацией полезной нагрузки лекарственного средства. Данное целенаправленное высвобождение токсичной полезной нагрузки в-основном достигается посредством линкеров, включенных в соединения лекарственное средство-линкер DL 1-5, которые изготавливают, так, чтобы не происходило расщепление и высвобождение цитотоксического димерного ПБД, пока ADC не достигнет опухолеобразующей клетки. Это преимущественным образом обеспечивает относительно высокие уровни активного ПБД лекарственн средств на участке локализации опухоли, в то же время минимизируя воздействие на нецелевые клетки и ткань.

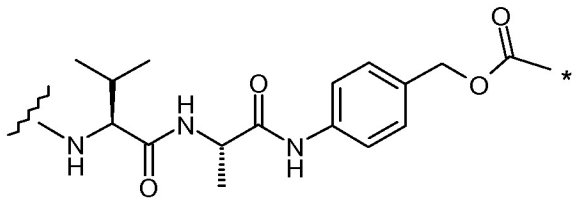
1. Линкерные соединения

Более конкретно, линкеры, включенные в раскрытые ADC, предпочтительно являются стабильными вне клеток, препятствуют агрегации молекул ADC и поддерживают ADC в свободном растворимом виде в водных средах и в мономерном состоянии. Перед транспортировкой или доставеой в клетку, конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC) является предпочтительно стабильным и остается интактным, т.е. антитело остается связанным с фрагментом лекарственного средства. В то время как линкеры являются стабильными вне клетки-мишени, их разрабатывают так, чтобы они расщеплялись при некоторой эффективной скорости внутри клетки. Соответственно, эффективный линкер будет: (i) поддерживать специфические связывающие средства антитела; (ii) обеспечивать внутриклеточную доставку конъюгата или фрагмента лекарственного средства; (iii) оставаться стабильным и интактным, т.е. нерасщепленным, пока конъюгат не будет доставлен или транспортирован к его намеченному участку; и (iv) поддерживать цитотоксический, уничтожающий клетки эффект или цитостатический эффект фрагмента ПБД лекарственного средства. Стабильность ADC может быть измерена стандартными аналитическими методами, такими как масс-спектроскопия, ВЭЖХ, и метод разделения/анализа ЖХ/МС. Ковалентное присоединение антитела и фрагмента лекарственного средства требует от линкера наличия двух реакционноспособных функциональных групп, т.е. бивалентности в смысле реакционной способности. Бивалентные линкерные реагенты, которые являются применимыми для присоединения двух или более функциональных или биологически активных фрагментов, таких как пептиды, нуклеиновые кислоты, лекарственные средства, токсины, антитела, гаптены и репортерные группы, являются описаны известны, и были описаны способы получения на их основе конъюгатов (Hermanson, G.T. (1996) Bioconjugate Techniques; Academic Press: New York, p 234-242).

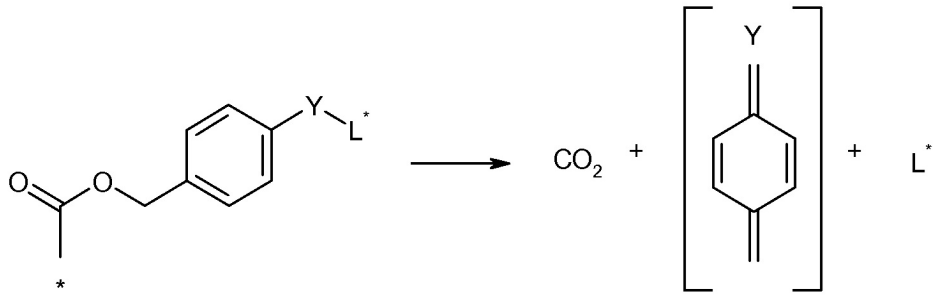
В связи с этим, DLL3 ADC изобретения содержат линкеры, которые являются расщепляемыми по действием расщепляющего средства, которое присутствует во внутриклеточном окружении (например, внутри лизосомы или эндосомы или кавеолы). В случае ADC 1 - 5 линкер содержит пептидильный линкер, который расщепляется внутриклеточным пептидазным или протеазным ферментом, включающим, но не ограниченным перечисленным, лизосомальную или эндосомальную протеазу. В некоторых вариантах осуществления, пептидильный линкер имеет предпочтительно по меньшей мере две аминокислоты по длине или в других вариантах осуществления по меньшей мере три аминокислоты по длине. Расщепляющие средства могут включать катепсины B и D и плазмин, каждый из которых, как известно, гидролизует дипептидные производные лекарственного средства, приводя в результате к высвобождению

активного лекарственного средства внутри клеток-мишеней. В раскрытых фрагментах лекарственное средство-линкер DL1-DL5 пептидильный линкер, расщепляемый внутриклеточной протеазой, представляет собой дипептидный фрагмент валин-аланин. Одно преимущество использования внутриклеточного протеолитического высвобождения терапевтического средства состоит в том, что средство обычно ослабляется при конъюгации и стабильности конъюгатов в сыворотке являются обычно высокими.

Кроме расщепляемого ферментом дипептидного блока, каждый из раскрытых линкеров, обнаруживаемых в ADC 1-5 (или DL1-DL5) включает спэйсерный блок, связывающий фрагмент для соединения лекарственное средство-линкер со средством связывания с клеткой, и, по меньшей мере в случае DL4 и DL5, саморасщепляющийся фрагмент, который обеспечивет чистое отсоединение ПБД лекарственного средства при расщеплении линкера. По отношению к саморасщепляющейся группы как DL4, так и DL5 включают одинаковый фрагмент. В этой связи саморасщепляющийся линкер и дипептид вместе образуют группу -NH-Val-Ala-CO-NH-PABC-, которая иллюстрируется ниже:



где звездочка указывает место присоединения к выбранному ПБД цитотоксическому фрагменту, а волнистая линия указывает место присоединения к оставшейся части линкера (например, сегменты, связывания спэйсер-антитело), которые могут быть конъюгированны с антителом. При ферментативном расщеплении дипептида саморасщепляющийся линкер будет обеспечивать чистое высвобождение защищенного соединения (т.е., токсичного ПБД димера), когда удаленный участок активируется, которое протекает вдоль линий, показанных ниже:

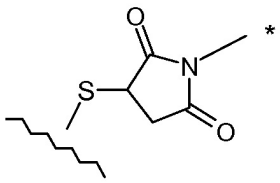


где L^* является активированной формой оставшейся части линкера, содержащей теперь расщепленный пептидильный блок. Чистое высвобождение ПБД 4 и ПБД 5 гарантирует то, что они будут поддерживать желательную токсическую активность.

Как будет обсуждаться более подробно ниже, и приведено в Примере 7, линкеры лекарственных средств рассматриваемого изобретения будут связаны с реакционноспособными тиольными нуклеофилами. Антитела могут быть получены в реакционноспособном виде для конъюгирования с линкерными реагентами посредством обработки восстановителем, таким как DTT (дитиотреитол). Каждый цистеиновый

мостик будет, таким образом, образовывать, теоретически, два реакционноспособных тиольных нуклеофила. В ПАТЕНТЕ США № 7,521,541 изложено конструирование антител посредством введения реакционноспособных цистеиновых аминокислот.

В DL 1, DL 2, DL 3 и DL 5 соединение между средством связывания с клеткой и фрагментом лекарственное средство-линкер происходит посредством тиольного остатка средства связывания с клеткой и терминальной малеимидной группы, присутствующей на линкере. В таких вариантах осуществления, соединение между средством связывания с клеткой и лекарственное средство-линкер представляет собой:

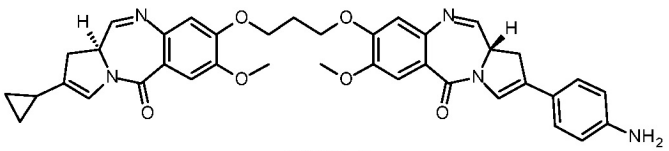


где звездочка указывает место присоединения к оставшейся части фрагмента лекарственное средство-линкер, а волнистая линия указывает место присоединения к оставшейся части средства связывания с клеткой. В данном варианте осуществления, атом S обычно присходит из DLL3 антитела.

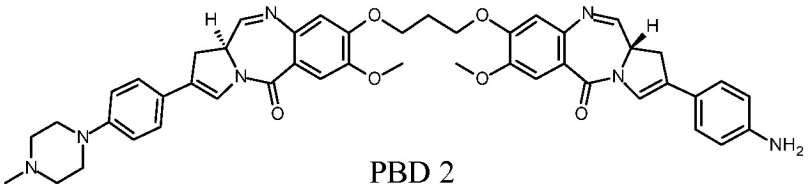
По отношению к DL4, связывающий фрагмент содержит терминальный йодацетамид, который может взаимодействовать с активированными тиолами для предоставления желательного ADC 4. Как приведено в Примере 7 ниже, предпочтительная методика конъюгирования для DL4 слегка отличается от предпочтительной методики конъюгирования для малеимидной связывающей группы, обнаруживаемой в других вариантах осуществления. При любом событии квалифицированный специалист в области сможет легко конъюгировать каждое из раскрытых соединений лекарственное средство-линкер с совместимым модулятором DLL3 с учетом данного раскрытия.

2. ПБД соединения

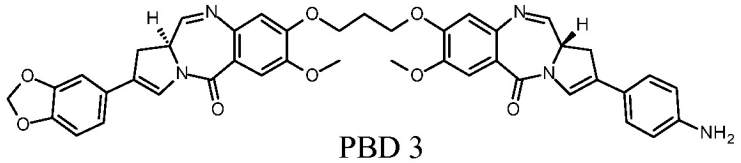
Как обсуждается выше и представлено в Примерах ниже, каждое из раскрытых ПБД соединений (изображенных непосредственно ниже) проявляет цитотоксические свойства, которые делают его потенциальным кандидатом для включения в ADC рассматриваемого изобретения. Синтез каждого из ПБД 1-5 в качестве компонента каждого из DL 1-5, представлен очень подробно в Примере 1 ниже. С учетом настоящего раскрытия токсичные соединения, которые содержат полезные нагрузки в виде ADC настоящего изобретения, могут легко генерироваться и использоваться, как приведено в настоящем документе. ПБД соединения, которые высвобождаются из ADC 1-5 при расщеплении линкера приведены непосредственно ниже:



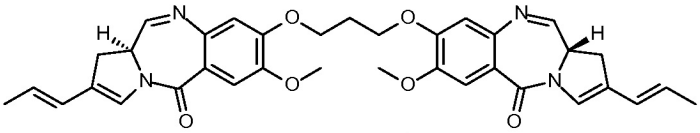
PBD 1



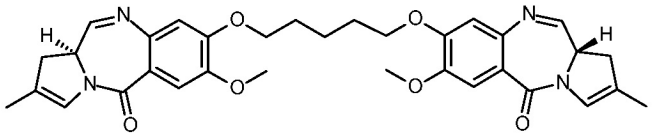
PBD 2



PBD 3



PBD 4



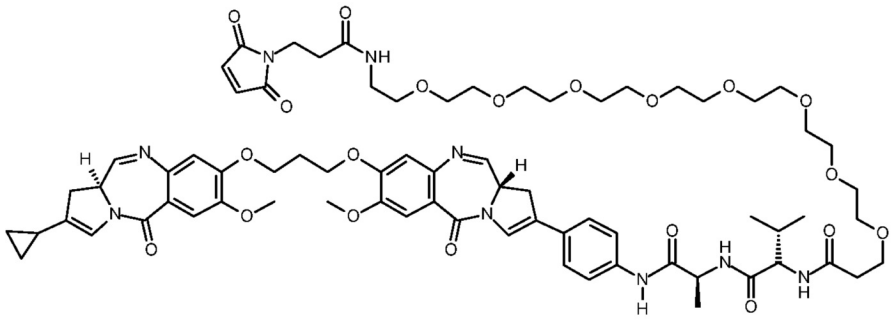
PBD 5

Доставка и высвобождение таких соединений на участке(участках) локализации опухоли могут оказаться клинически эффективными при лечении или пролиферативных нарушений или их управлением в соответствии с настоящим раскрытием. В отношении соединений следует принимать во внимание, что каждый из раскрытых ПБД имеет два sp^2 центра в каждом С-кольце, которые могут обеспечить более сильное связывание в малой бороздке ДНК (и, следовательно, более высокую токсичность), чем для соединений только с одним sp^2 центром в каждом С-кольце. Таким образом, при использовании в DLL3 ADC, как приведено в данном документе, раскрытые ПБД могут оказаться особенно эффективными для лечения пролиферативных нарушений.

3. Фрагменты лекарственное средство-линкер

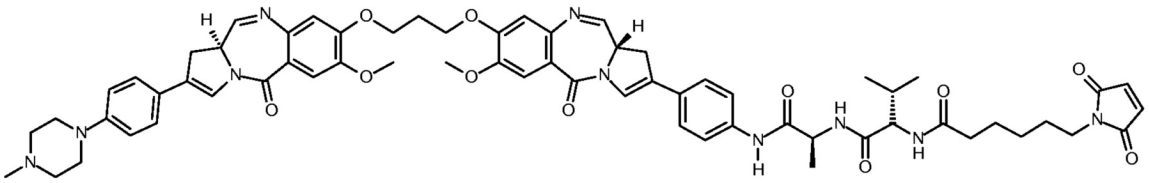
В соответствии с изложенным в данном документе, раскрытые ПБД будут комбинироваться с линкерами, как приведено выше, для предоставления соединений типа лекарственное средство-линкер, DL1-DL5, приведенных непосредственно ниже.

Подробные протоколы синтеза каждого из раскрытых соединений типа лекарственное средство-линкер приводится в Примере 1 ниже.



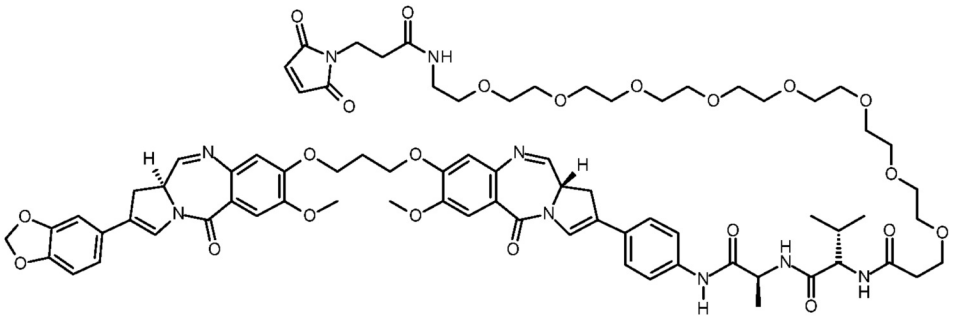
DL1

,



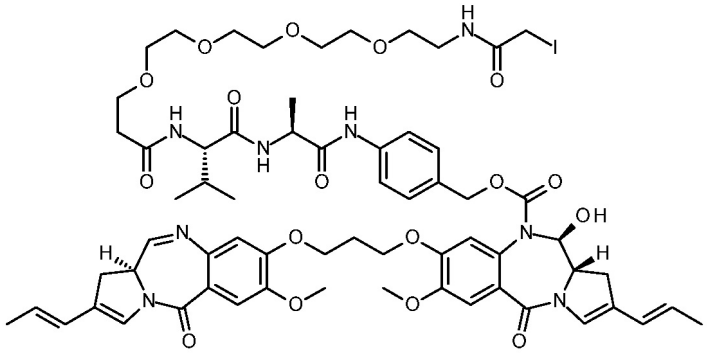
DL2

,



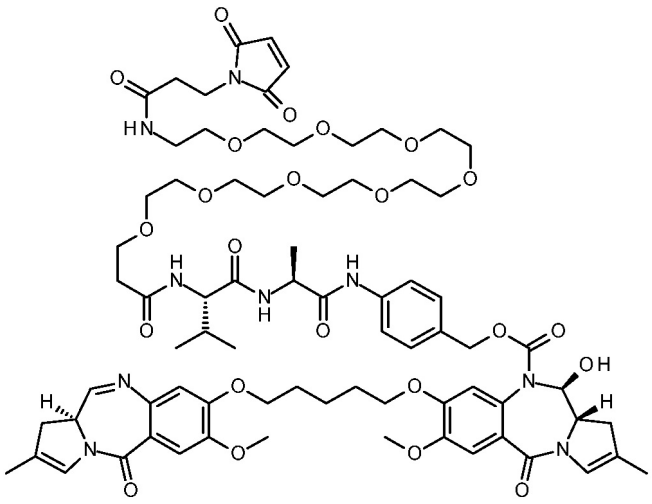
DL3

,



DL4

и



DL5

В отношении соединений типа лекарственное средство-линкер DL 1-5 следует принимать во внимание, что каждый из DL 1, DL 2, DL 3 и DL 5 содержит терминальную малеимидную группу, которая может применяться для конъюгирования соединений с выбранными DLL3 антителами. Напротив, DL 4 содержит терминальную йодацетамидную группу, которая применяется для конъюгирования полезной нагрузки в виде ПБД для нацеливания антител. Может быть так, что при некоторых условиях применение йодацетамидного фрагмента поможет избежать некоторых нежелательных побочных реакций и обеспечить увеличенную стабильность ADC. Более того, следует принимать во внимание, что DL 4 и DL 5 содержат ПБД, которые связаны с модулятором DLL3 через положение N10 в B-кольце, в то время как DL1, DL2 и DL3 связаны с выбранным антителом через положение C2 в C-кольце. По отношению к соединениям, которые связываются через положение N10, следует дополнительно отметить, что линкеры содержат саморасщепляющийся фрагмент PABC для обеспечения чистого отделения полезной нагрузки. С учетом настоящего изложенного материала, специалист в области сможет легко определить, какое DL (и ассоциированный ADC) мог бы

оказаться эффективным для лечения выбранных пролиферативных нарушений.

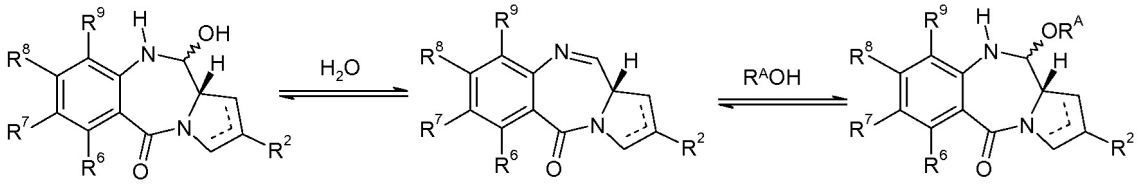
4. Характеристики соединений

Следующие варианты осуществления и вариации, приведенные непосредственно ниже, являются применимыми к раскрытым ADC, линкерам лекарственных средств и/или ПБД, и явным образом рассматриваются как находящиеся в пределах объема рассматриваемого изобретения.

a. Сольваты

Может оказаться удобным или желательным получать, очищать и/или обрабатывать вручную соответствующий сольват линкера лекарственного средства, ADC или PBD. Термин "сольват" применяют в данном документе в общепринятом смысле для обозначения комплекса растворенного вещества (например, активного соединения, соли активного соединени) и растворителя. Если растворитель является водой, сольват может удобным образом именоваться гидратом, например, моно-гидратом, ди-гидратом, три-гидратом, и т.д.

Изобретение включает соединения, где растворитель присоединяется через иминную связь ПБД фрагмента, что иллюстрируется ниже, где растворитель является водой или спиртом (R^AOH, где R^A представляет собой C_{1-4} алкил):



Эти формы могут называться карбиноламинными и карбиноламинэфирными формами ПБД (как описано в разделе, относящемся к R^{10} выше). Баланс этих равновесий зависит от условий, в которых соединения обнаруживаются, а также от природы самого фрагмент.

b. Изомеры

Нкоторые соединения изобретения могут существовать в одной или более конкретных геометрических, оптических, энаньтиомерных, диастереомерных, эпимерных, атропичных, стереоизомерных, таутомерных, конформационных или аномерных формах, включающих, но не ограничиваясь перечисленным, цис- и транс-формы; E- и Z-формы; c-, t-, и r-формы; эндо- и экзо-формы; R-, S-, и мезо-формы; D- и L-формы; d- и l-формы; (+) и (-) формы; кето-, енол-, и енолят-формы; син- и анти- формы; синклинальные- и антиклинальные-формы; α- и β-формы; аксиальные и экваториальные формы; формы лодки-, кресла-, закрутки, конверта и полукресла; и их комбинации, далее в данном документе обобщенно именуемые как "изомеры" (или "изомерные формы").

Термин "хиральные" относится к молекулам, которые имеют свойство не совпадать при наложении на партнера зеркального изображения, в то время термин "ахиральный" относится к молекулам, которые являются совпадающими при наложении на их партнера зеркального изображения.

Термин "стереоизомеры" относится к соединениям, которые имеют идентичный химический состав, но различаются по отношению к расположению атомов или групп в пространстве.

"Диастереомер" относится к стереоизомерам с двумя или более центрами хиральности, и молекулы которых не являются зеркальными изображениями друг друга.

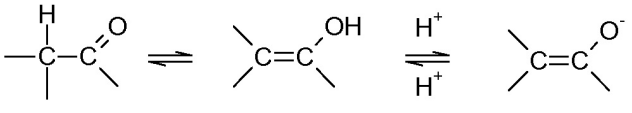
Диастереомеры имеют различные физические свойства, например, температуры плавления, температуры кипения, спектральные свойства и реакционные способности. Смеси диастереомеров могут быть разделены в условиях аналитических методик с высоким разрешением, таких как электрофорез и хроматография.

"Энантиомеры" относится к двум стереоизомерам соединения, которые являются несовпадающими зеркальными изображениями друг друга.

Стереохимические определения и договоренности, используемые в данном документе, как правило, следуют S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; и Eliel, E. и Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Соединения изобретения могут содержать асимметрические или хиральные центры, и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Подразумевают, что все стереоизомерные формы соединений изобретения, включающие, но не ограниченные перечисленным, диастереомеры, энантиомеры и атропизомеры, а также их смеси, таки как рацемические смеси, образуют часть настоящего изобретения. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т.е., они обладают способность вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активных соединений, приставки D и L, или R и S, используют для обозначения абсолютной конфигурации молекулы около ее хирального центра(центров). Приставки d и l или (+) и (-) используют для обозначения признака вращения плоскополяризованного света соединением, причем (-) или l означает, что соединение является левовращающим. Соединение с приставкой (+) или d является правовращающим. Для данной химической структуры, эти стереоизомеры являются идентичными, за исключением того, что они являются зеркальными изображениями друг друга. Специфичный стереоизомер может также именоваться энантиомером, и смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью. Смесь 50:50 энантиомеров называют рацемической смесью или рацематом, которая может иметь место там, где в химических реакции или процессе не было стереоселективности или стереоспецифичности. Термины "рацемическая смесь" и "рацемат" относятся к эквамолярной смеси двух энантиомерных видов, лишенных оптической активности.

Следует отметить, что, за исключением обсуждаемых ниже таутомерных форм, специфически исключенными из термина "изомеры", используемого в данном документе, являются структурные (или составные) изомеры (т.е. изомеры, которые различаются по связям между атомами, а не просто по положению атомов в пространстве). Например, ссылка на метокси-группу, $-OCH_3$, не должна интерпретироваться как ссылка на ее структурный изомер, гидроксиметильную группу, $-CH_2OH$. Аналогично, ссылка на орто-хлорфенил не должна интерпретироваться как ссылка на его структурный изомер, мета-хлорфенил. Однако, ссылка на класс структур может в полной мере включать структурно изомерные формы, попадающие в предел этого класса (например, C_{1-7} алкил включает н-пропил и изо-пропил; бутил включает н-, изо-, втор- и трет-бутил; метоксифенил включает орто-, мета- и пара-метоксифенил).

Приведенное выше исключение не относится к таутомерным формам, например, кето-, енольным- и енолятным-формам, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (иллюстрируется ниже), имин/енамин, амид/имино спирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/ентиол, N-нитрозо/гидроксиазо и нитро/аци-нитро.



Термин “таутомер” или “таутомерная форма” относится к структурным изомерам с различными энергиями, которые являются взаимопревращаемыми через низкоэнергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимные превращения посредством миграции протона, такие как кето-енольная и имин-енаминовая изомеризации. Валентные таутомеры включают взаимные превращения посредством реорганизации некоторых из связывающих электронов.

Следует отметить, что особенным образом включенными в термин “изомер” являются соединения с одной или более изотопных замен. Например, H может находиться в любой изотопной форме, включая ^{1}H, ^{2}H (D) и ^{3}H (T); C может находиться в любой изотопной форме, включая ^{12}C, ^{13}C, и ^{14}C; O может находиться в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O; и т.п.

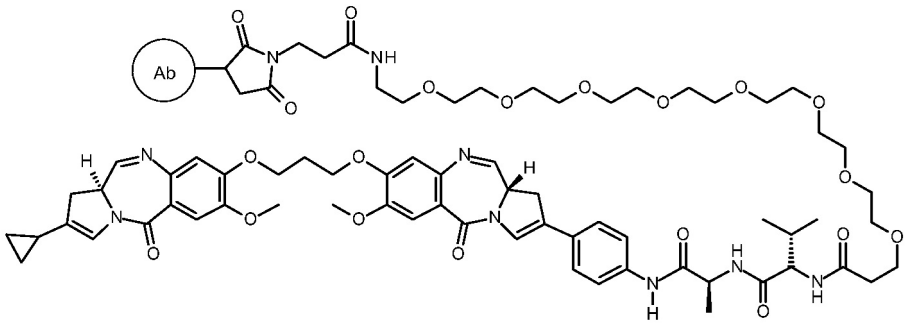
Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но не ограниченные перечисленным ^{2}H (дейтерий, D), ^{3}H (тритий), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl и ^{125}I. Различными изотопно мечеными соединениями настоящего изобретения, являются, например, те соединения, в которые вводят радиоактивные изотопы, такие как ^{3}H, ^{13}C, и ^{14}C. Такие изотопно меченые соединения могут быть применимыми в метаболических исследованиях, исследованиях кинетики реакций, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая аналитические тесты на распределение лекарственных средств или субстрата в тканях, или при лечении пациентов радиоактивными изотопами. Меченые или замещенные дейтерием терапевтические соединения изобретения могут иметь улучшенные свойства DMPK (метаболизма и фармакокинетики лекарственного средства), относящиеся к распределению, метаболизму и выделению (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, могут дать некоторые терпевтические преимущества, являющиеся результатом более высокой метаболической стабильностью, например увеличенным временем полужизни in vivo или сниженными требованиями к дозировке. ^{18}F-меченые соединени могут быть применимыми для исследований методами ПЭТ или ОФЭКТ. Изотопно меченые соединения данного изобретения и их пролекарства обычно могут быть получены посредством выполнения методик, раскрытых в схемах или в примерах и методиках, описанных ниже, при замене легкодоступным изотопно меченым реагентом неизотопно меченого реагента. Дополнительно, замещение более тяжелыми изотопами, в частности, дейтерием (т.е., ^{2}H или D) могуть дать некоторые терапевтические преимущества, являющиеся результатом более высокой метаболической стабильности, например, увеличенного времени полужизни in vivo или сниженных требований к дозировке или улучшения терапевтического индекса. Понимают, что такой дейтерий в данном контексте считается заместителем. Концентрация такого более тяжелого изотопа, особенно дейтерия, может

быть определена посредством фактора изотопного обогащения. В соединениях данного изобретения любой атом, особым образом не обозначенный как конкретный изотоп означает представление любого стабильного изотопа данного атома.

Если не указано иначе, ссылка на конкретное соединение включает все такие изомерные формы, включающие (полностью или частично) их рацемические и другие смеси. Способы получения (например, асимметрический синтез) и разделения (например, фракционная кристаллизация и хроматографические средства) таких изомерных форм являются либо известными в области или легко получают посредством адаптации способов изложенных в данном документе, или известных способов известным образом.

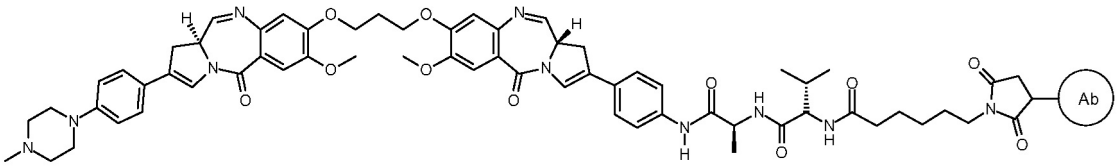
5. Конъюгаты и загрузка лекарственного средства

Как обсуждается выше, следующие конъюгаты антител с лекарственными средствами предоставлены рассматриваемым изобретением:



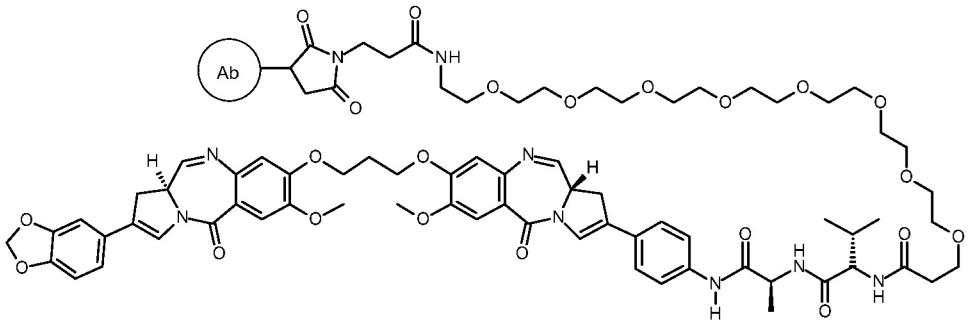
ADC 1

,

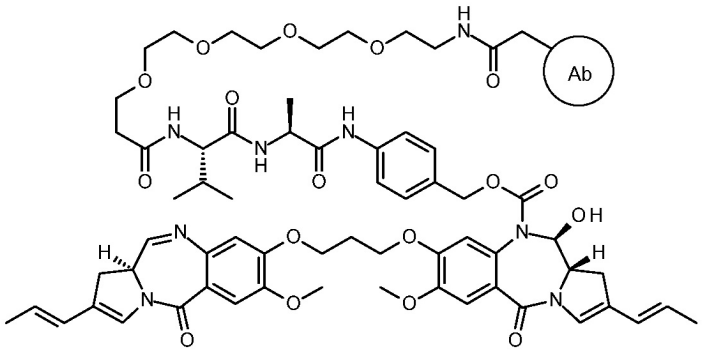


ADC 2

,

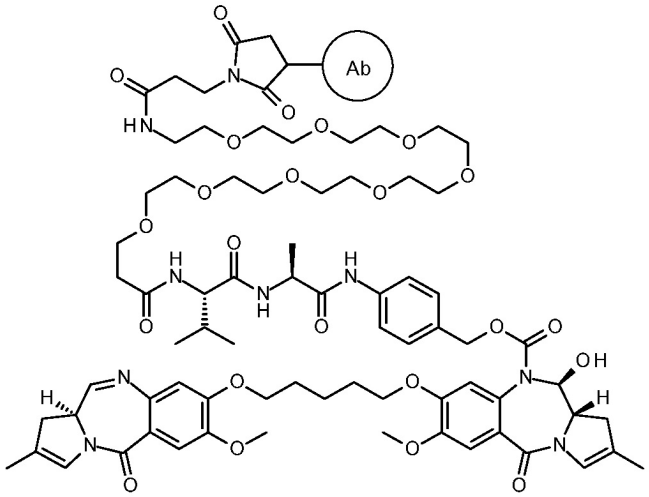


ADC 3



и

ADC 4



ADC 5

Как только модуляторы и соединения лекарственное средство-линкер изобретения генерируют и/или изготавливают и отбирают в соответствии с изложенным в данном документе, они могут быть связаны или конъюгированы для предоставления раскрытых ADC. Как используют в данном описании, термины “конъюгат” или “модуляторный конъюгат” или “конъюгат антитела” или “Конъюгат DLL3” или “ADC” будут применяться взаимозаменяемо и поддерживать значение любого из ADC 1, ADC 2, ADC 3, ADC 4 или ADC 5. Методы, принятые в данной области, могут применяться для конъюгирования выбранных антител и соединений лекарственное средство-линкер для предоставления желательного ADC. Предпочтительные способы конъюгирования приведены в Примере 7 ниже. Более того, посредством варьирования условий конъюгирования, известных в области или выбора конкретных конструкций антител, ADC, проявляющие различные стехиометрические молярные отношения лекарственного средства к антителу, могут генерироваться и очевидно находиться в пределах рассматриваемого изобретения.

В более общем случае специалисты в данной области смогут оценить, что ряд различных реакций является доступным для присоединения или ассоциации раскрытых соединений лекарственное средство-линкер к DLL3-связывающим средствам.

Посредством Примера, нуклеофильные группы на антителах включают, но не ограничиваются перечисленным, боковую цепь тиольной группы, например, цистеин. Тиольные группы являются нуклеофильными и способны к взаимодействию с образованием ковалентных связей с электрофильными группами на линкерных фрагментах, таких как линкерные фрагменты настоящего изобретения. Предпочтительные антитела рассматриваемого изобретения будут иметь восстанавливаемые межцепные дисульфиды, т.е. цистеиновые мостики, обеспечивающие такие нуклеофильные группы. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления реакция свободной сульфгидрильной группы модуляторных цистеинов и терминальной малеимидо или йодацетамидгруппы раскрытых соединений лекарственное средство-линкер будет обеспечивать желательное конъюгирование. В таких случаях антитела могут быть получены в реакционноспособном виде для конъюгирования с линкерными реагентами посредством обработки восстановителем, таким как дитиотреитол (DTT) или (трис-(2-карбоксиэтил)фосфин (TCEP). Каждый цистеиновый дисульфидный мостик, будет, таким образом, образовывать, теоретически, два реакционноспособных тиольных нуклеофила. В других вариантах осуществления дополнительные нуклеофильные группы могут быть введены в антитела через реакцию лизинов с реагентами, включающими, но не ограниченными перечисленными, 2-иминотиолан (реагент Траута), SATA, SATP или SAT(PEG)4, приводящую в результате к превращению амина в тиол. В то время, как такие реагенты являются предпочтительными, следует принимать во внимание, что на конъюгирование раскрытых соединений лекарственное средство-линкер и DLL3 модуляторов могут оказывать воздействие различные реакции, условия и реагенты, известные специалистам в данной области, которые обеспечивают ковалентное связывание нуклеофильной группы антитела или средства связывания с клеткой с реагентом лекарственное средство-линкер. Как указано, особенно предпочтительные способы приведены более подробно в Примере 7 ниже.

ADC и композиции ADC изобретения могут содержать фрагменты лекарственного средства и антитела в рзличных стехиометрических молярных отношениях, зависящих, по меньшей мере частично, от метода, применяемого для воздействия на конъюгирование. Как используют в данном документе стехиометрические молярные отношения определяют с позиций “Отношения лекарственного средства к антителу,” “DAR” или “нагрузка лекарственным средством.” Другими словами, нагрузка лекарственным средством или DAR представляет собой средневзвешенное значение ПБД лекарственных средств на средство связывания с клеткой, например, антитело в композиции. Там, где ПБД соединения изобретения являются конъюгированными с природными цистеинами в IgG1, нагрузка лекарственным средством может находиться в интервале от 1 до 8 лекарственных средств на средство связывания с клеткой, т.е., где 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, или 8 фрагментов лекарственного средства ковалентно присоединены к каждому средству связывания с клеткой. Предпочтительно DAR композиций рассматриваемого изобретения будет равно приблизительно 2, 4 или 6 и, в особенно предпочтительных вариантах осуществления, DAR будет равно приблизительно 2.

Более конкретно, конъюгат композиции настоящего изобретения содержит средства связывания с клеткой, например, антитела, конъюгированные с рядом ПБД соединений, от 1 до 8 (в случае IgG1). Сами по себе, раскрытые композиции конъюгатов антител с лекарственными средствами включают смеси соединений конъюгатов антител с лекарственными средствами, где большинство составляющих антител являются ковалентно связанными с одним или более фрагментами ПБД лекарственных средств, и, где фрагменты лекарственных средств могут присоединяться к антителам по

различным аминокислотным остаткам. Таким образом, после конъюгирования ADC композиции изобретения будут содержать смесь Конъюгат DLL3ов с различными нагрузками лекарственных средств (например, от 1 до 8 лекарственных средств на IgG1 антитело) при различных концентрациях. Применяя селективные условия конъюгирования и методы очистки композиции конъюгатов могут быть направлены к точке, где они, в основном, содержат единственный преобладающий желательный вид ADC (например, с нагрузкой лекарственным средством, равной 2) с относительно низкими уровнями других видов ADC (например, с нагрузкой лекарственным средством, равной 1, 4, 6, и т.д.). Значение DAR представляет спедневзвешенное значение нагрузки лекарственным средством для композиции в целом, (т.е., всех видов ADC, взятых вместе). Вследствие присущей неопределенности используемой методологии количественной оценки и трудности при полном удалении непреобладающих видов ADC в промышленном масштабе, приемлемые значения DAR или спецификации часто представляют в виде интервала или распределения (т.е., DAR равно 2 +/- 0,5). Предпочтительно, композиции, содержащие измеренное DAR в пределах интервала (т.е., от 1,5 до 2,5) будут применяться в фармацевтической установке.

Таким образом, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящее изобретение будет включать композиции, имеющие DAR, равное 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, каждое +/- 0,4. В других предпочтительных вариантах осуществления настоящее изобретение будет включать DAR, равное 2, 4, 6 или 8 +/- 0,4. Окончательно, в выбранных предпочтительных вариантах осуществления настоящее изобретение будет включать DAR, равное 2 +/- 0,4. Следует принимать во внимание, что интервал или отклонение могут быть меньше, чем 0,4 в некоторых предпочтительных вариантах осуществления. Таким образом, в других вариантах осуществления композиции будут включать DAR, равное 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, каждое +/- 0,3, DAR, равное 2, 4, 6 или 8 +/- 0,3 или, даже более предпочтительно, DAR, равное 2 +/- 0,3. В других вариантах осуществления композиции конъюгатов IgG1 будут предпочтительно содержать композицию с DAR, равным 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, каждое +/- 0,4 и относительно низкими уровнями (т.е., меньше, чем 30%) непреобладающих видов ADC. В других предпочтительных вариантах осуществления композиция ADC будет иметь DAR, равное 2, 4, 6 или 8, каждое +/- 0,4, с относительно низкими уровнями (<30%) непреобладающих видов ADC. В особенно предпочтительных вариантах осуществления композиция ADC будет иметь DAR, равное 2 +/- 0,4 с относительно низкими уровнями (<30%) непреобладающих видов ADC.

Распределение лекарственных средств на антителах в препаратах ADC от реакций конъюгирования может характеризоваться общепринятыми средствами, такими как УФ, обращено-фазовая ВЭЖХ, ГВХ, масс-спектроскопия, анализ ELISA и электрофорез. Количественное распределение ADC с позиций лекарственных средств на антитело может также быть определено. Посредством ELISA, может быть определено усредненное значение лекарственных средств на антитело в конкретном прпарате ADC (Hamblett et al (2004) Clin. Cancer Res. 10:7063-7070; Sanderson et al (2005) Clin. Cancer Res. 11:843-852). Однако, значения распределения лекарственного средства на антителе не являются различимыми посредством связывания антитело-антиген и ограничением обнаружения ELISA. Анализ ELISA для обнаружения конъюгатов антитело-лекарственное средство также не определяет участки, где фрагменты лекарственного средств присоединяются к антителу, такие как, фрагменты тяжелой цепи или легкой цепи, или конкретные аминокислотные остатки. В некоторых случаях, разделение, очистка и характеризация гомогенных ADC, где DAR имеет некоторое хорошо определенное значение от ADC с

другими нагрузками лекарственным средством, могут достигаться средствами, такими как обращено-фазовая ВЭЖХ или элекрофорез. Такие методы также применимы к другим типам конъюгатов.

Там, где более одной нуклеофильных или электрофильных групп антитела взаимодействует с промежуточным соединением лекарственное средство-линкер, или линкерным реагентом с последующим реагентом фрагмента лекарственного средства, полученный затем в результате продукт представляет собой смесь соединений ADC с распределением фрагментов лекарственного средства, присоединенных к антителу, например, 1, 2, 3, и т.д. Методы жидкостной хроматографии, таки как хроматография с полимерной обращенной фазой (PLRP) и хроматография гидрофобного взаимодействия (ГВХ) могут разделять соединения в смеси по значению нагрузки лекарственным средством. Препараты ADC со значением нагрузки единственным лекарственным средством могут быть выделены, однако, эти ADC с единичным значением нагрузки могут все еще содержать гетерогенные смеси, вследствие того, что фрагменты лекарственного средства могут быть присоединены, через линкер, к различным участкам на антителе.

Для некоторых конъюгатов антитело-лекарственное средство, число нагрузок лекарственным средством может ограничиваться числом участков присоединения на антителе. Например, антитело может иметь только одну или несколько цистеиновых тиольных групп, или может иметь только одну или несколько достаточно реакционноспособных тиольных групп, через которые линкер может присоединяться. Более высокая нагрузка лекарственным средством, например, >5, может вызвать агрегацию, нерастворимость, токсичность или потерю клеточной проницаемости у некоторых конъюгатов антитело-лекарственное средство.

Обычно, менее теоретического максимума фрагментов лекарственного средства конъюгируются с антителами во время реакции конъюгирования. Антитела могут содержать, например, много остатков лизина, которые не взаимодействуют с промежуточным соединением лекарственное средство-линкер или линкерным реагентом. Только наиболее реакционноспособные лизиновые группы могут взаимодействовать с амин-реакционноспособным линкерным реагентом. Также, только наиболее реакционноспособные цистеиновые тиольные группы могут взаимодействовать с тиол-реакционноспособным линкерным реагентом. Как правило, антитела не содержат много, если вообще содержат, свободных и реакционноспособных цистеиновых тиольных групп, которые могут быть связаны с фрагментом лекарственного средства. Большинство цистеиновых тиольных остатков в соединениях антител существуют в виде дисульфидных мостиков, и должны быть восстановлены восстановителем, таким как дитиотреитол (DTT) или TCEP, в условиях частичного или полного восстановления. Нагрузка (отношение лекарственное средство/антитело) в ADC может контролироваться несколькими различными способами, включающими: (i) ограничение молярного избытка промежуточного соединения лекарственное средство-линкер или линкерного реагента относительно антитела, (ii) ограничение времени или температуры реакции конъюгирования, и (iii) частичные или ограничивающие восстановительные условия для модификации цистеинового тиола.

Следует дополнительно принимать во внимание, что реакционноспособные тиольные группы могут быть введены в антитело (или его фрагмент) посредством конструирования одного, двух, трех, четырех или более цистеиновых остатков (например, получения мутантных антител, содержащих один или более ненативных цистеиновых аминокислотных остатков). Таким образом, цистеиновые аминокислоты

могут быть сконструированы на реакционноспособных участках в антителе, и они не образуют внутрицепных или межмолекулярных дисульфидных связей (Junutula, et al., 2008b Nature Biotech., 26(8):925-932; Dornan et al (2009) Blood 114(13):2721-2729; US 7521541; US 7723485; WO2009/052249). Сконструированные цистеиновые тиолы могут реагировать с линкерными реагентами или реагентами типа лекарственное средство-линкер настоящего изобретения, которые имеют тиол-реакционноспособные, электрофильные группы, такие как малеимид или альфа-йодамиды, с образованием ADC с антителами с конструированным цистеином и фрагментами ПБД лекарственного средства. Расположение фрагмента лекарственного средства может, таким образом, проектироваться, управляться и быть известным. Нагрузка лекарственным средством может управляться, так как сконструированные цистеиновые тиольные группы обычно взаимодействуют с тиол-реакционноспособными линкерными реагентами или реагентами типа лекарственное средство-линкер с высоким выходом. Конструирование IgG антитела для введения цистеиновой аминокислоты посредством замены на единственном участке на тяжелой или легкой цепи дает два новых цистеина на симметричном антителе. Нагрузка лекарственным средством около 2 может достигаться почти с гомогенностью продукта конъюгирования ADC.

VI. Фармацевтические препараты и терапевтические применения

1. Лекарственные формы и пути введения

В зависимости от формы выбранного конъюгата, способа предполагаемой доставки, заболевания, подвергаемого лечению или реистрируемого, и многочисленных других переменных, композиции изобретения могут быть составлены желательным образом с использованием методов, признанных в данной области. В некоторых вариантах осуществления, терапевтические композиции изобретения могут вводиться в чистом виде или с минимальным количеством дополнительных компонентов, в то время как другие композиции могут необязательно составляться, чтобы содержать подходящие фармацевтически приемлемые носители, содержащие эксципиенты и вспомогательные вещества, которые являются хорошо известными в области (см., например, Gennaro, Remington: Science and Practice of Pharmacy with Facts и Comparisons: Drugfacts Plus, 20th ed. (2003); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Доставк Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)). Различные фармацевтически приемлемые носители, которые включают основы, адъюванты и разбавители, являются легко доступными из многочисленных промышленных источников. Более того, ассортимент фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как регулирующие pH и буферные средства, регулирующие тоничность средства, стабилизаторы, увлажняющие средства и т.п., также являются доступными. Некоторые неограничивающие иллюстративные носители включают физраствор, забуференный физраствор, декстрозу, воду, глицерин, этанол и их комбинации.

Более конкретно, следует принимать во внимание, что, в некоторых вариантах осуществления, терапевтические композиции изобретения могут вводиться в чистом виде или с минимальным количеством дополнительных компонентов. Напротив, DLL3 ADC настоящего изобретения могут необязательно составляться, чтобы содержать подходящие фармацевтически приемлемые носители, содержащие эксципиенты и вспомогательные вещества, которые являются хорошо известными в данной области и являются относительно инертными веществами, которые облегчают введение конъюгата, или которые способствуют переработке активных соединений в препараты, которые фармацевтически оптимизируют для доставки к участку действия. Например,

эксципиент может придавать форму или консистенцию или действовать в качестве разбавителя для улучшения фармакокинетики или стабильности ADC. Подходящие эксципиенты или добавки включают, но не ограничиваются перечисленным, стабилизирующие средства, увлажняющие и эмульгирующие средства, соли для изменения осмолярности, инкапсулирующие средства, буферы, и средства, облегчающие проникновение через кожу. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления фармацевтические композиции могут быть предоставлены в лиофилизированной форме и восстановлены, например, в забуференном физрастворе перед введением. Такие восстановленные композиции предпочтительно вводят внутривенно.

Раскрытые ADC для системного введения могут быть составлены для энтерального, парентерального или местного введения. Несомненно, все три типа лекарственной формы могут применяться одновременно для достижения системного введения активного ингредиента. Эксципиенты, а также лекарственные формы для парентеральной и непарентеральной доставки лекарственного средства приведены in Remington, Science и Practice of Pharmacy 20th Ed. Mack Publishing (2000). Подходящие лекарственные формы для парентерального введения включают водные растворы активного соединения в водорастворимой форме, например, водорастворимых солей. В дополнение, могут вводиться суспензии активных соединений по необходимости для масляных инъекционных суспензий. Подходящие липофильные растворители или основы включают жирные масла, например, гексилзамещенный поли(лактид), кунжутное масло или синтетические сложные эфиры жирных кислот, например, этилолеат или триглицериды. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, и включают, например, натриевую карбоксиметилцеллюлозу, сорбит и/или декстран. Необязательно, суспензия может также содержать стабилизаторы. Липосомы также могут применяться для инкапсулирования средства для доставки в клетку.

Подходящие лекарственные формы для энтерального введения включают твердые или мягкие желатиновые капсулы, пилюли, таблетки, включая покрытые таблетки, эликсиры, суспензии, сиропы или ингаляции и их формы с управляемым высвобождением.

Лекарственные формы, подходящие для парентерального введения (например, посредством инъекции), включают водные или неводные, изотоничные, апирогенные, стерильные жидкости (например, растворы, суспензии), в которых активный ингредиент растворен, суспендирован или предоставлен иным образом (например, в липосоме или другой форме микрочастиц). Такие жидкости могут дополнительно содержать другие фармацевтически приемлемые ингредиенты, таки как антиоксиданты, буферы, консерванты, стабилизаторы, бактериостатики, суспендирующие средства, загущающие средства, и растворимые вещества, которые придают лекарственной форме изотоничность с кровью (или другой уместной жидкой средой организма) предназначенного реципиента. Примеры эксципиентов включают, например, воду, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.п. Примеры подходящих изотоничных носителей для применения в таких лекарственных формах включают инъекционный раствор хлорида натрия, раствор Рингера или инъекционный раствор Рингера с лактатом.

Совместимые лекарственные формы для парентерального введения (например, внутривенной инъекции) будут содержать концентрации ADC от приблизительно 10 мкг/мл до приблизительно 100 мг/мл. В ненкоторых избранных вариантах осуществления концентрации ADC будут составлять 20 мкг/мл, 40 мкг/мл, 60 мкг/мл, 80 мкг/мл, 100

мкг/мл, 200 мкг/мл, 300, мкг/мл, 400 мкг/мл, 500 мкг/мл, 600 мкг/мл, 700 мкг/мл, 800 мкг/мл, 900 мкг/мл или 1 мг/мл. В других предпочтительных вариантах осуществления концентрации ADC будут составлять 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 8 мг/мл, 10 мг/мл, 12 мг/мл, 14 мг/мл, 16 мг/мл, 18 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 60 мг/мл, 70 мг/мл, 80 мг/мл, 90 мг/мл или 100 мг/мл.

Как правило, соединения и композиции изобретения, содержащие DLL3 ADC, могут вводиться in vivo субъекту, нуждающемуся в таком лечении, посредством различных путей, включающих, но не ограниченных перечисленным, пероральный, внутривенный, внутриартериальный, подкожный, парентеральный, интраназальный, внутримышечный, внутричерепной, внутрисердечный, внутрижелудочковый, внутритрахеальный, буккальный, ректальный, внутрибрюшинный, внутрикожный, местный, чрескожный и интратекальный, или иным образом посредством имплантации или ингаляции. Субъектные композиции могут быть составлены в препараты в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной формах; включающих, но не ограниченных перечисленным, таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, клизмы, инъекции, средства для ингаляции и аэрозоли. Соответствующая лекарственная форма и путь введения могут быть выбраны согласно предполагаемому применению и терапевтическому режиму. В особенно предпочтительных вариантах осуществления соединения рассматриваемого изобретения будут доставляться внутривенно.

2. Дозировки

Аналогично, конкретный режим дозирования, т.е., доза, временная последовательность и повтор, будет зависеть от конкретного индивидуума и его индивидуальной истории болезни, а также эмпирических учитываемых факторов, таких как фармакокинетика (например, время полужизни, скорость выведения, и т.д.). Частота введения может быть определена и регулирована в течение курса терапии, и основана на снижении числа пролиферативных или онкогенных клеток, поддерживающих снижение таких неопластических клеток, снижая пролиферацию неопластических клеток, или задерживая развитие метастазирования. В других вариантах осуществления вводимая дозировка может регулироваться или ослабляться для контроля потенциальных побочных эффектов и/или токсичности. Альтернативно, могут подходить лекарственные формы с пролонгированным непрерывным высвобождением субъектной терапевтической композиции.

Специалист в данной области сможет понять, что соответствующие дозировки конъюгатных соединений, и композиций, содержащих конъюгатные соединение, могут варьировать от пациента к пациенту. Определение оптимальной дозировки будет, как правило, включать в себя уравновешивание уровня терапевтического благоприятного эффекта против любого риска или вредных побочных эффектов. Выбранный уровень дозировки будет зависеть от различных факторов, включающих, но не ограниченных перечисленным, активность конкретного соединения, путь введения, время введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или вещества, используемые в комбинации, тяжесть состояния, и принадлежность, пол, возраст, масса тела, состояние, общее здоровье, и предшествующая история болезни пациента. Количество соединения и путь введения будут, в конечном счете, приняты по усмотрению терапевта, ветеринара или клинициста, несмотря на то, что, в целом, дозировка будет выбрана, чтобы достигнуть местной концентрации на месте действия, которая достигает желательного эффекта, не вызывая значительных вредных или неблагоприятных побочных эффектов.

В общем случае, ADC изобретения могут вводиться в различных интервалах.

Интервалы включают приблизительно от 5 мкг/кг массы тела до приблизительно 100 мг/кг массы тела на дозу; приблизительно от 50 мкг/кг массы тела до приблизительно 5 мг/кг массы тела на дозу; приблизительно от 100 мкг/кг массы тела до приблизительно 10 мг/кг массы тела на дозу. Другие интервалы включают приблизительно от 100 мкг/кг массы тела до приблизительно 20 мг/кг массы тела на дозу и приблизительно от 0,5 мг/кг массы тела до приблизительно 20 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления, дозировка составляет по меньшей мере приблизительно 100 мкг/кг массы тела, по меньшей мере приблизительно 250 мкг/кг массы тела, по меньшей мере приблизительно 750 мкг/кг массы тела, по меньшей мере приблизительно 3 мг/кг массы тела, по меньшей мере приблизительно 5 мг/кг массы тела, по меньшей мере приблизительно 10 мг/кг массы тела.

В избранных вариантах осуществления ADC будут вводиться (предпочтительно, внутривенно) при приблизительно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мкг/кг массы тела на дозу. Другие варианты осуществления будут включать введение ADC при приблизительно 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мкг/кг массы тела на дозу. В других предпочтительных вариантах осуществления раскрытые конъюгаты будут вводиться при 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,58, 9 или 10 мг/кг. В еще других вариантах осуществления конъюгаты могут вводиться при 12, 14, 16, 18 или 20 мг/кг массы тела на дозу. В еще других вариантах осуществления конъюгаты могут вводиться при 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90 или 100 мг/кг массы тела на дозу. Применяя основные положения данного описания, специалист в данной области сможет легко определить соответствующие дозировки для различных ADC, на основе доклинических исследованиях на животных, клинических наблюдений и стандартных медицинских и биохимических методов и измерениях. В особенно предпочтительных вариантах осуществления такие дозировки Конъюгат DLL3a будут вводиться внутривенно в течение периода времени. Более того, такие дозировки могут вводиться множество раз в течение заданного курса лечения.

Другие режимы дозирования могут быть основаны на расчетах Площади Поверхности Тела (BSA), как раскрыто в ПАТЕНТЕ США № 7,744,877. Хорошо известно, что BSA рассчитывают, используя рост и массу тела пациента, и это прараметр предоставляет меру размера субъекта, представленную площадью поверхности его или ее или тела. В некоторых вариантах осуществления, конъюгаты могут вводиться при дозировках от 1 мг/м^2 до 800 мг/м^2, от 50 мг/м^2 до 500 мг/м^2 и при дозировках, равных 100 мг/м^2, 150 мг/м^2, 200 мг/м^2, 250 мг/м^2, 300 мг/м^2, 350 мг/м^2, 400 мг/м^2 или 450 мг/м^2. Следует также учитывать, что признанные в области и эмпирические методы могут применяться для определения соответствующей дозировки.

При любом событии, DLL3 ADC предпочтительно вводят по необходимости субъектам, нуждающимся в таком введении. Определение частоты введения может быть проведено специалистами в данной области, такими как лечащий врач, на основе параметров состояния, подвергаемого лечению, возраста субъекта, подвергаемого лечению, тяжести состояния, подвергаемого лечению, общего состояния здоровья субъекта, подвергаемого лечению, и т.п. В целом, эффективная доза Конъюгат DLL3a вводится субъекту один или более раз. Более конкретно, эффективную дозу ADC вводят субъекту один раз в месяц, более одного раза в месяц, или менее одного раза в месяц. В некоторых вариантах осуществления, эффективная доза DLL3 ADC может вводиться множество раз, включая периоды, составляющие по меньшей мере месяц, по меньшей

мере шесть месяцев, по меньшей мере год, по меньшей мере два года или период в несколько лет. В еще других вариантах осуществления, несколько дней (2, 3, 4, 5, 6 или 7), несколько недель (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8) или несколько месяцев (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8) или даже год или несколько лет могут проходить между введением раскрытых модуляторов.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления курс лечения, включающий конъюгированные модуляторы будет включать множество доз, выбранного продукта лекарственного средства в течение периода, равного неделям или месяцам. Более конкретно, конъюгированные модуляторы рассматриваемого изобретения могут водиться один раз каждый день, каждые два дня, каждые четыре дня, каждую неделю, каждые десять дней, каждые две недели, каждые три недели, каждый месяц, каждые шесть недель, каждые два месяца, каждые десять недель или каждые три месяца. В данной связи следует принимать во внимание, что дозировки могут изменяться или интервал может регулироваться на основании ответной реакции пациента и клинической практики.

Дозировки и режимы могут также определяться эмпирически для раскрытых терапевтических композиций у индивидуумов, которые получали одно или более введений. Например, индивидуумы могут получать инкрементные дозировки терапевтической композиции, полученной, как описано в данном документе. В избранных вариантах осуществления дозировка может постепенно увеличиваться или снижаться или ослабляться, на основе, соответственно, эмпирически определяемых или наблюдемых побочных эффектов или токсичности. Чтобы оценить эффективность действия выбранной композиции, можно использовать маркер конкретного заболевания, расстройства или состояния, как описано ранее. Для злокачественного новообразования, такие действия включают непосредственные измерения размера опухоли пальпацией или визуальным наблюдением, косвенные измерения размера опухоли при рентгеновском исследовании или другими методами визуализации; улучшение по оценке прямой биопсией опухоли и микроскопическим исследованием образца опухоли; измерение косвенного опухолевого маркера (например, PSA для рака простаты) или туморогенного антигена, идентифицированного согласно способам, описанным в данном документе, уменьшение боли или паралича; улучшенная речь, зрение, дыхание или другого ограничения жизнедеятельности, ассоциированного с опухолью; увеличенный аппетит; или улучшения качества жизни, по измерениям посредством принятых тестов, или продолжительности выживаемости. Для специалиста в области будет очевидным, что такая дозировка будет изменяться в зависимости от индивидуума, типа неопластического состояния, стадии неопластического состояния, в случае, если неопластическое состояние начало метастазировать к другому участку организма у индивидуума, и применялись прошедшие и одновременные курсы лечения.

3. Комбинированные терапии

В соответствии с рассматриваемым изобретением комбинированные терапии могут быть особенно применимыми при снижении или ингибировании пролиферации нежелательных неопластических клеток, снижении частоты наступления злокачественного новообразования, уменьшении вероятности или предотвращении повторного проявления злокачественного новообразования, или уменьшении вероятности или предотвращении распространения или метастазирования злокачественного новообразования. В таких случаях ADC рассматриваемого изобретения может функционировать в качестве сенсибилизирующих или химиосенсибилизирующих средств посредством удаления CSC, которые иначе смогли

бы поддерживать и сохранять массу опухоли, и таким образом, обеспечивать более эффективное применение современного стандарта терапии с использованием циторедуктивной операции или противоопухолевого средства. То есть, раскрытые ADC могут, в некоторых вариантах осуществления обеспечить усиленное воздействие (например, аддитивное или синергистическое по природе), которое потенцирует способ действия еще одного введенного терпевтического средства. В контексте рассматриваемого изобретения “комбинированная терапия” должна широко интерпретироваться, и просто относится к введению DLL3 ADC и одного или более противоопухолевых средств, которые включают, но не ограничиваются перечисленным, цитотоксические средства, цитостатические средства, анти-ангиогенные средства, циторедуктивные средства, химиотерапевтические средства, лучевую терапию и радиотерапевтические средства, противоопухолевые средства целевого назначения (включающие как моноклональные антитела, так и низкомолекулярные объекты), BRM, терапевтические антитела, противораковые вакцины, цитокины, гормональные терапии, лучевую терапию и анти-метастатические средства и иммунотерапевтические средства, включая как специфические, так и неспецифические подходы.

Для комбинированных результатов не существует требований к аддитивности наблюдаемых эффектов, когда каждый вид лечения (например, ADC и противоопухолевые средств) проводится отдельно. Несмотря на то, что по меньшей мере аддитивные эффекты, в целом, являются желательными любой увеличенный противоопухолевый эффект, превосходящий эффект одной из одиночных терапий, является благоприятным. Кроме того, по изобретению не требуется комбинированного лечения для проявления синергистических эффектов. Однако, специалисты в данной области смогут оценить, что с некоторыми выбранными комбинациями, которые включают предпочтительные варианты осуществления, может наблюдаться синергизм.

При практической реализации комбинированной терапии, Конъюгат DLL3 и противоопухолевое средство могут вводиться субъекту одновременно, либо в виде единственной композиции, или в виде двух или более различных композиций, с использованием одинаковых или различных путей введения. Альтернативно, ADC могут предшествовать лечению или следовать за лечением противоопухолевым средством, например, с интервалами в интервале от минут до недель. Период времени между каждой доставкой является таким, что противоопухолевое средство и конъюгат способны проявлять комбинированное воздействие на опухоль. В по меньшей мере одном варианте осуществления, как противоопухолевое средство, так и ADC вводят в пределах от приблизительно 5 минут до приблизительно двух недель друг от друга. В еще других вариантах осуществления, несколько дней (2, 3, 4, 5, 6 или 7), несколько недель (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8) или несколько месяцев (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8) может проходить между введением DLL3 ADC и противоопухолевым средством.

Комбинированная терапия может вводиться однократно, дважды или по меньшей мере в течение периода времени, достаточного для лечения, облегчения или излечения состояния. В некоторых вариантах осуществления, комбинированная терапия вводится множество раз, например, от трех раз ежедневно до одного раза каждые шесть месяцев. Введение может проводиться в режиме, таком как три раза ежедневно, дважды ежедневно, один раз ежедневно, один раз каждые два дня, один раз каждые три дня, один раз еженедельно, один раз каждые две недели, один раз каждый месяц, один раз каждые два месяца, один раз каждые три месяца, один раз каждые шесть месяцев или может проводиться непрерывно посредством мининасоса. Комбинированная терапия может вводиться посредством любого пути, как отмечалось ранее. Комбинированная

терапия может вводиться на участке, удаленном от участка локализации опухоли.

В одном варианте осуществления ADC вводят в комбинации с одним или более противоопухолевыми средствами в течение короткого цикла лечения субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Изобретение также предусматривает периодическое введение или ежедневными дозами, разделенными на несколько частичных введений. Конъюгат и противоопухолевое средство могут вводиться взаимозаменяемо, по чредующимся дням или неделям; или может предоставляться последовательность лечения антителами, сопровождаемых одним или более курсами лечения с использованием терапии противоопухолевым средством. При любом событии, как будет понятно рядовым специалистам в области, соответствующие дозы химиотерапевтических средств и раскрытых конъюгатов будут, как правило, приблизительно равны дозам, уже используемым в клинических терапиях, где химиотерапевтические средства вводят по отдельности или в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами.

В еще одном другом предпочтительном варианте осуществления Конъюгат DLL3ы рассматриваемого изобретения могут применяться при поддерживающей терапии, чтобы уменьшить или исключить вероятность повторного проявления опухоли после первоначального проявления заболевания. Предпочтительно, расстройство будет подвергаться лечению, и первоначальная масса опухоли будет устраняться, снижаться или иным образом уменьшаться, так, чтобы пациент был асимптоматичен или находился в ремиссии. В такое время субъекту могут вводиться фармацевтически эффективные количества раскрытых Конъюгат DLL3ов один или более раз, даже, несмотря на то, что существует небольшое или не существует вообще указание на заболевание, с использованием стандартных диагностических процедур. В некоторых вариантах осуществления, ADC будут вводиться при регулярном режиме в течение периода времени, такого как еженедельно, каждые две недели, ежемесячно, каждые шесть недель, каждые два месяца, каждые три месяца, каждые шесть месяцев или ежегодно. С учетом изложенного материала в данном документе, специалист в области смог бы легко определить благоприятные дозировки и режимы дозирования для снижения потенциала повторного проявления заболевания. Более того, такие курсы лечения могли бы продолжаться в течение периода, равного неделям, месяцам, годам или даже неопределенно долго, в зависимости от ответной реакции пациента, клинических и диагностических параметров.

В еще одном другом предпочтительном варианте осуществления ADC настоящего изобретения могут применяться профилактически или в качестве вспомогательной терапии, чтобы предотвратить или снизить возможность метастазирования опухоли после циторедуктивной операции. Как используют в рассматриваемом раскрытии термин “циторедуктивная операция” определяется в широком смысле и будет означать любую процедуру, метод или способ, которые устраняют, снижают, лечат или амелиорируют опухоль или пролиферацию опухоли. Иллюстративные циторедуктивные операции включают но не ограничиваются перечисленным, хирургическое вмешательство, лучевые терапии (т.е., направленное излучение), химиотерапию, иммунотерапию или абляцию. В соответствующее время, легко определяемое квалифицированным специалистом в области с учетом рассматриваемого раскрытия, ADC могут вводиться, как предлагают клинические, диагностические или лечебно-диагностические методики для уменьшения метастазирования опухоли. Конъюгаты могут вводиться один или более раз при фармацевтически эффективных дозировках, определенных с использованием стандартных методов. Предпочтительно режим

дозирования будет сопровождаться соответствующими методами диагностики или регистрации, которые позволяют проводить его модификацию.

Еще другие варианты осуществления изобретения включают в себя введение раскрытых Конъюгат DLL3ов субъектам, которые являются бессимптомными, но имеют риск развития пролиферативного расстройства. Имеется в виду, что конъюгаты рассматриваемого изобретения могут применяться в истинно профилактическом смысле, и предоставляться пациентам, которые были обследованы или протестированы и имеют один или более отмеченных факторов риска (например, геномные показания, семейный анамнез, результаты тестирования in vivo или in vitro и т.д.), но у которых не развивается неоплазия. В таких случаях, специалисты в данной области смогут определить эффективный режим дозирования посредством эмпирического наблюдения или посредством принятых клинических практик.

4. Противоопухолевые стредства

Как обсуждается по всему объему рассматриваемой заявки Конъюгат DLL3ы рассматриваемого изобретения могут применяться в комбинации с противоопухолевыми средствами. Термин “противоопухолевое средство” или “антипролиферативное средство” означает любое средство, которое может применяться для лечения клеточного пролиферативного расстройства, такого как злокачественное новообразование, и включает, но не ограничено перечисленным, цитотоксические средства, цитостатические средства, анти-ангиогеннык средства, циторедуктивные средства, химиотерапевтические средства, радиотерапию и радиотерапевтические средства, целенаправленные противоопухолевые средства, BRM, терапевтические антитела, противораковые вакцины, цитокины, гормональные терапии, лучевую терапию и анти-метастатические средства и иммунотерапевтические средства.

Как используют в данном документе, термин “цитотоксическое средство” означает вещество, которое является токсичным по отношению к клеткам и снижает или ингибирует функцию клеток и/или вызывает деструкцию клеток. В некоторых вариантах осуществления вещество является природного происхождения молекулой природного происхождения, производной от живого оганизма. Примеры цитотоксических средств включают, но не ограничиваются перечисленным, низкомолекулярные токсины или ферментативно активные токсины бактерий (например, дифтерийный токсин, эндотоксин Pseudomonas и экзотоксин, стафилококковый энтеротоксин A), токсины грибков (например, α-сарцин, рестриктоцин), растительные токсины (например, абрин, рицин, модессин, вискумин, протвовирусный белок лаконоса, сапорин, гелонин, моморидин, трихосантин, токсин ячменя, белки Aleurites fordii, диантиновые белки, белки Phytolacca mericana (PAPI, PAPII, и PAP-S), ингибитор Momordica charantia, курцин, кротин, ингибитор saponaria officinalis, гелонин, митегелин, рестриктоцин, феномицин, неомицин и трихотецены) или токсины животных, (например, цитотоксические РНКазы, такие как внеклеточные панкреатические РНКазы; ДНКаза I, включая их фрагменты и/или варианты).

Для целей рассматриваемого изобретения “химиотерапевтическое средство” содержит химическое соединение, которое неспецифически снижает или ингибирует рост, пролиферацию и/или выживание опухолевых клеток (например, цитотоксические или цитостатические средства). Такие химические средства часто направлены на внутриклеточные процессы, неоьходимые для роста или деления клеток, и, таким образом, являются особенно эффективными против злокачественных клеток, которые обычно быстро растут делятся. Например, винкристин депроимеризует микротрубочки, и, таким образом, ингибирует клетки от вхождения в митоз. В целом,

химиотерапевтические средства могут включать любое химическое средство, которое ингибирует, или разработано для ингибирования злокачественных клеток или клеток, которые, вероятно, станут злокачественными, или генераци туморогенных потомков (например, TIC). Такие средства часто вводят, и они часто являются наиболее эффективными, в комбинации, например, с курсами терапии, такими как CHOP или FOLFIRI.

Примеры противоопухолевых средств, которые могут применяться в комбинации с DLL3 ADC настоящего изобретения, включают но не ограничиваются перечисленным, алкилирующие средства, алкилсульфонаты, азиридины, этилениминыимины и метилмеламины, ацетогенины, камптотецин, бриостатин, каллистатин, CC-1065, криптофицины, доластатин, дуокармицин, элеуторобин, панкратистатин, саркодиктиин, спонгистатин, азотистые мустарды, антибиотики, энедииновые антибиотики, динемицин, бисфосфонаты эсперамицин, хромопротеиновые энедииновые антибиотические хромофоры, аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицинис, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, АДРИАМИЦИН® доксорубицин, эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофенольная кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зинотатин, зорубицин; антиметаболиты, эрлотиниб, вемурафениб, кризотиниб, сорафениб, ибрутиниб, энзалутамид, аналог фолиевой кислоты, аналоги пуринов, андрогены, антиадреналин, компенсатор фолиевой кислоты, такой как фолиниевая кислота, ацеглатон, альдофосфамидный гликозид, аминолевулиновая кислота, энилурацил, амсакрин, бестрабуцил, бисантрен, эдатраксат, дефофамин, демеколцин, диазиквон, элфорнитин, ацетат эллиптиния, эпотилон, этоглюцид, нитрат галлия, гидроксимочевина, лентинан, лониданин, майтансиноиды, митогуазон, митоксантрон, мопиданмол, нитраэрин, пентостатин, фенамет, пирарубицин, лосоксантрон, подофиллиновая кислота, 2-этилгидразид, прокарбазин, PSK® полисахаридный комплекс (JHS Natural Products, Eugene, OR), разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно T-2 токсин, верракурин A, роридин A и ангвидин); уретан; виндесин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабиноид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, хлоранбуцил; гемцитабин GEMZAR®; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; NAVELBINE® винорелбин; новантрон; тенипозид; эдптрексат; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; иринотекан (Камптосар, CPT-11), ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин; ретиноиды; капецитабин; комбретастатин; лейковорин; оксалиплатин; ингибиторы PKC-альфа, Raf, H-Ras, EGFR и VEGF-A, которые снижают пролиферацию клеток, и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых из приведенных выше. Также в это определение включают антигормональные средства, которые действуют, чтобы регулировать или ингибировать действие гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогенов, ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, который регулирует выработку эстрогенов в надпочечниках, и антиандрогены; а также троксацитабин (1,3-диоксолановый аналого нуклеозида цитозина); антисмысловые олигонуклеотиды, рибозимы, такие как ингибитор экспрессии

VEGF и ингибитор экспрессии HER2; вакцины, PROLEUKIN® rIL-2; топоизомеразы 1 ингибитор LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; Винорелбин и Эсперамицины и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых из приведенных выше.

Особенно предпочтительные противоопухолевые средства включают доступные для приобретения или доступные клинически соединения, такие как эрлотиниб (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), доцетаксел (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-ФУ (фторурацил, 5-фторурацил, CAS No. 51-21-8), гемцитабин (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS No. 391210-10-9, Pfizer), цисплатин (цис-диамин, дихлорплатина(II), CAS No. 15663-27-1), карбоплатин (CAS No. 41575-94-4), паклитаксел (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), трастузумаб (HERCEPTIN®, Genentech), темозоломид (4-метил-5-оксо-2,3,4,6,8-пентазабицикло[4.3,0]нона-2,7,9-триен-9-карбоксамид, CAS No. 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), тамоксифен ((Z)-2-[4-(1,2-дифенилбут-1-енил)фенокси]-N,N-диметилэтанамин, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), и доксорубицин (АДРИАМИЦИН®). Дополнительные доступные для приобретения или клинически доступные противоопухолевые средства включают оксалиплатин (ELOXATIN®, Sanofi), бортезомиб (VELCADE®, Millennium Pharm.), сутент (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), летрозол (FEMARA®, Novartis), иматиниба мезилат (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (ингибитор Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (ингибитор Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (ингибитор PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (ингибитор PI3K, Novartis), XL-147 (ингибитор PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), фулвестрант (FASLODEX®, AstraZeneca), лейковорин (фолиниевая кислота), рапамицин (сиролимус, RAPAMUNE®, Wyeth), лапатиниб (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафарниб (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), сорафениб (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), гефитиниб (IRESSA®, AstraZeneca), иринотекан (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), типифарниб (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), АБРАКСАН™ (Cremophor-free), сконструированные с альбумином лекарственные формы паклитаксела в виде наночастиц (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Il), вандетаниб (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), хлорамбуцил, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), темсиролимус (TORISEL®, Wyeth), пазопаниб (GlaxoSmithKline), канфосфамид (TELCYTA®, Telik), тиотепа и циклофосфамид (CYTOXCAN®, NEOSAR®); винорелбин (NAVELBINE®); капецитабин (XELODA®, Roche), тамоксифен (включая NOLVADEX®; тамоксифена цитрат, FARESTON® (торемифина цитрат) MEGASE® (мегэстрола ацетат), AROMASIN® (эксеместан; Pfizer), форместанин, фадразол, RIVISOR® (ворозол), FEMARA® (летрозол; Novartis), и ARIMIDEX® (анастрозол; AstraZeneca).

В других вариантах осуществления Конъюгат DLL3ы рассматриваемого изобретения могут применяться в комбинации с каким-либо антителом из ряда антител (или иммунотерапевтических средств), проходящих в настоящее время клинические испытания или доступных для приобретения. С этой целью, раскрытые Конъюгат DLL3ы могут применяться в комбинации с антителами, выбранными из группы, состоящей из абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, альтумомаб, аматуксимаб, анатумомаб, арцитумомаб, бавитуксимаб, бектумомаб, бевацизумаб, биватузумаб, блинатумомаб, брентуксимаб, кантузумаб, катумаксомаб, цетуксимаб, цитатузумаб, циксутумумаб, кливатузумаб, конатумумаб, даратумумаб, дрозитумаб, дулиготумаб, дузигитумаб, детумомаб, дацетузумаб, далотузумаб, экромексимаб, элотузумаб, энситуксимаб, эртумаксомаб, этарацизумаб, фарлетузумаб, фиклатузумаб, фигитумумаб, фланвотумаб, футуксимаб, гантитумаб, гемтузумаб, гирентуксимаб, глембатумумаб,

ибритумомаб, иговомаб, имгатузумаб, индатуксимаб, инотузумаб, интетумумаб, ипилимумаб, иратумумаб, лабетузумаб, лексатумумаб, линтузумаб, лорвотузумаб, лукатумумаб, мапатумумаб, матузумаб, милатузумаб, минретумомаб, митумомаб, моксетумомаб, нарнатумаб, наптумомаб, нецитумумаб, нимотузумаб, нофетумомаб, окаратузумаб, офатумумаб, оларатумаб, онартузумаб, опортузумаб, ореговомаб, панитумумаб, парсатузумаб, патритумаб, пемтумомаб, пертузумаб, пинтумомаб, притумумаб, ракотумомаб, рамуцирумаб, радретумаб, рилотумумаб, ритуксимаб, робатумумаб, сатумомаб, сибротузумаб, силтуксимаб, симтузумаб, солитомаб, такатузумаб, таплитумомаб, тенатумомаб, тепротумумаб, тигатузумаб, тоситумомаб, трастузумаб, тукотузумаб, ублитуксимаб, велтузумаб, ворсетузумаб, вотумумаб, залутумумаб, CC49, 3F8 и их комбинации.

Еще другие особенно предпочтительные варианты осуществления будут включать применение антител при тестировании или применение разрешенных антител при терапии рака, включающих, но не ограниченных перечисленным, ритуксимаб, трастузумаб, гемтузумаб озогамцин, алемтузумаб, ибритумомаб тиуксетан, тоситумомаб, бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб, рамуцирумаб, офатумумаб, ипилимумаб и брентуксимаб ведотин. Специалисты в данной области смогут легко идентифицировать дополнительные противоопухолевые средства, которые являются совместимыми с основными положениями данного документа.

5. Радиотерапия

Настоящее изобретение также предоставляет комбинацию Конъюгат DLL3ов с радиотерапией (т.е., любым механизмом для индуцирования повреждения ДНК локально внутри опухолевых клеток, таким как гамма-облучение, рентгеновское облучение, УФ-облучение, микроволны, электронные эмиссии и т.п.). Также предусматривают комбинированную терапию с использованием направленной доставки радиоизотопов к опухолевым клеткам, и раскрытые конъюгаты могут применяться в связи с нацеленным противоопухолевым средством или другим средством целенаправленного действия. Обычно, лучевую терапию вводят импульсами в течение периода времени от приблизительно 1 до приблизительно 2 недель. Лучевая терапия может вводиться субъектам, имеющ рак головы и шеи в течение приблизительно 6-7 недель. Необязательно, лучевая терапия может вводиться в виде однократной дозы или в виде множественных, последовательных доз.

VII. Показания к применению

Следует принимать во внимание, что ADC рассматриваемого изобретения могут применяться для лечения, предотвращения, контроля или ингибирования появления или повторного проявления любого ассоциированного с DLL3 расстройства. Соответственно, либо вводимые отдельно или в комбинации с противоопухолевым средством или радиотерапией, ADC изобретения являются особенно применимыми для лечения в принципе неопластических состояний у пациентов или субъектов, которые могут включать доброкачественные или злокачественные опухоли (например, карциномы надпочечников, печени, почки, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, яичника, толстой кишки, простаты, поджелудочной железы, легкого, щитовидной железы, печени, шейки матки, эндометрия, пищевода и матки; саркомы; глиобластомы; и различные опухоли головы и шеи); лейкемии и лимфоидные злокачественные новообразования; другие расстройства, такие как нейрональные, глиальные, астроцитальные, гипоталамические и другие гландулярные, макрофагальные, эпителиальные, стромальные и бластоцельные растройства; и воспалительные, ангиогенные, иммунологические расстройства и расстройства, вызванные патогенами.

В частности, основными мишенями для лечения являются неопластические состояния, включающие твердые опухоли, несмотря на то, что гематологические злокачественные новообразования находятся в пределах объема изобретения.

Термин “лечение”, как используют в данном документе в контексте лечения состояния, относится, в целом к лечению и терапии, либо человека или животного (например, в ветеринарных применениях), в которых достигается некоторый желательный терапевтический эффект, например, ингибирование прогрессирования состояния, и включает снижение скорости прогрессирования, остановку скорости прогресирования, регрессию состояния, улучшение состояния, и излечение состояния. Также включено лечение в виде профилактической меры (т.е., профилактики, предотвращения).

Термин “терапевтически эффективное количество”, как используют в данном документе, относится к тому количеству активного соединения или вещества, композиции или дозированной формы, содержащему активное соединение, которое является эффективным для продуцирования некоторого желательного терапевтического эффекта, соразмерного с рациональным отношением благоприятный эффект/риск, при введении в соответствии с желательным режимом лечения.

Аналогично, термин “профилактически эффективное количество”, как используют в данном документе, относится к тому количеству активного соединения или вещества, композиции или дозированной формы, содержащему активное соединение, которое является эффективным для продуцирования некоторого желательного профилактического эффекта, соразмерного с рациональным отношением благоприятный эффект/риск, при введении в соответствии с желательным режимом лечения.

Более конкретно, неопластические состояния субъекта для лечения в соответствии с рассматриваемым изобретением, могут быть выбраны из группы, включающей, но не ограниченной перечисленным, опухоли надпочечников, СПИД-ассоциированные злокачественные новообразования, альвеолярную саркому мягких тканей, астроцитарные опухоли, рак мочевого пузыря (карцинома сквамозных клеток и переходно-клеточная карцинома), рак костных тканей (адамантиному, аневризматические костные кисты, остеохондрому, остеосаркому), злокачественные новообразования головного и спинного мозга, метастатические опухоли головного мозга, рак молочной железы, опухоли каротидного гломуса, рак шейки матки, хондросаркому, хордому, карциному хромофобных клеток почки, светлоклеточную карциному, рак толстой кишки, колоректальный рак, кожные доброкачественные фиброзные гистиоцитомы, десмопластические мелкокруглоклеточные опухоли, эпендимомы, опухоли Юинга, внескелетную миксоидную хондросаркому, несовершенный костный фиброгенез, фиброзную дисплазию костей, злокачественные новообразования желчного пузыря и желчных протоков, гестационную трофобластическую болезнь, опухоли зародышевых клеток, злокачественные новообразования головы и клеток, опухоли островковых клеток, саркому Капошт, рак почки (нефробластому, папиллярный тип почечно-клеточного рака почек), лейкемии, липому/добракачествнные липоматозные опухоли, липосапкому/злокачественные липоматозные опухоли, рак печени (гепатобластому, гепатоцеллюлярную карциному), лимфомы, злокачественные образования легкого (мелкоклеточную карциному, аденокарциному, сквамозно-клеточную карциному, крупноклеточную карциному и т.д.), медуллобластому, меланому, менингиомы, множественные эндокринные неоплазии, множественную мелому, миелодиспластический синдром, нейробластому, нейроэндокринные опухоли, рак яичника, злокачественные новообразования поджелудочной железы, папиллярные тиреоидные карциномы, паратиреоидные опухоли,

детские злокачественные новообразования, злокачественную опухоль периферических нервных стволов, феохромоцитому, опухоли гипофиза, рак простаты, последующую увеальную меланому, редкие гематологические расстройства, почечный метастатический рак, рабдоидную опухоль, рабдомиосаркому, саркомы, рак кожи, саркомы мягких тканей, сквамозно-клеточный рак, рак желудка, синовиальную саркому, рак яичка, карцинома тимуса, тимому, тиреоидный метастатический рак, и злокачественные новообразования матки (карцинома шейки матки, карцинома эндометрия и лейомиома).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления пролиферативное расстройство будет включать солидные опухоли, включающие, но не ограниченные перечисленным опухоли надпочечников, печени, почки, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, яичника, шейки матки, матки, пищевода, толстой кишки, простаты, поджелудочной железы, легкого (как мелкоклеточные, так и немелкоклеточные), щитовидной железы, карциномы, спркомы, глиобластомы и различные опухоли головы и шеи. В других предпочтительных вариантах осуществления, и, как показано в Примерах ниже, раскрытые ADC являются особенно эффективными при лечении мелкоклеточного рака легких (SCLC) и немелкоклеточного рака легких (NSCLC) (например, немелкоклеточный рак легкого сквамозных клеток или мелкоклеточный рак легкого сквамозных клеток). В одном варианте осуществления, рак легкого является рефрактерным, рецидивирующим или резистентным к средствам на основе платины (например, карбоплатину, цисплатину, оксалиплатину, топотекану) и/или таксану (например, доцетакселу, паклитакселу, ларотакселу или кабазитакселу).

В особенно предпочтительных вариантах осуществления раскрытые ADC могут применяться для лечения мелкоклеточного рака легких. Что касается таких вариантов осуществления конъюгированные модуляторы могут вводиться пациентам, проявляющим ограниченную стадию заболевания. В других вариантах осуществления раскрытые ADC будут вводиться пациентам, проявляющим экстенсивную стадию заболевания. В других предпочтительных вариантах осуществления раскрытые ADC будут вводиться рефрактерным пациентам (т.е., тем, которые рецидивируют во время курса первоначальной терапии или через небольшое время после его завершения) или пациентам с рецидивирующим мелкоклеточным раком легких. Еще другие варианты осуществления включают введение раскрытых ADC чувствительным пациентам (т.е., тем, которые рецидивируют более, чем через 2-3 месяца после первичной терапии. В каждом случае следует принимать во внимание, что совместимые ADC могут применяться в комбинации с другими противоопухолевыми средствами, в зависимости от выбранного режима дозирования и клинического диагноза.

Как обсуждается выше, раскрытые ADC могут дополнительно применяться для предотвращения, лечения или диагностики опухолей с нейроэндокринными признаками или фенотипами, включающими нейроэндокринные опухоли. Истинные или канонические нейроэндокринные опухоли (NET), возникающие из диффузной эндокринной системы, являются относительно редкими, при заболеваемости 2-5 случая на 100000 человек, но высокоагрессивными. Нейроэндокринные опухоли возникают в почке, мочеполовом тракте (мочевом пузыре, простате, яичнике, шейке матки и эндометрии), желудочно-кишечном тракте (толстой кишке, желудке), щитовидной железе (медуллярный рак щитовидной железы), и легком (мелкоклеточная карцинома легкого и крупноклеточная нейроэндокринная карцинома). Эти опухоли могут секретировать некоторые гормоны, включая серотонин и/или хромогранин А, которые могут вызывать симптомы истощения, известные как карциноидный синдром. Такие опухоли могут обозначаться посредством положительных иммуногистохимических

маркеров, таких как нейрон-специфическая енолаза (NSE, также известная как гамма-енолаза, символ гена = ENO2), CD56 (или NCAM1), хромогранин A (CHGA), и синаптофизин (SYP) или посредством генов, известных как проявляющих повышенную экспрессию, таких как ASCL1. К сожалению, традиционные химиотерапии не были особенно эффективными при лечении NET и метастазы в печени являются обычным конечным результатом.

В то время как раскрытые ADC могут примущественно применяться для лечения нейроэндокринных опухолей, они также могут применяться для лечения, прдотвращения или диагностики псевдонейроэндокринных опухолей (pNETs), которые генотипически или фенотипически имитируют, напоминают канонические нейроэндокринные опухоли, или проявляют общие характерные черты с ними. Псевдонейроэндокринные опухоли или опухоли с нейроэндокринными признаками представляют собой опухоли, которые возникают из клеток диффузной нейроэндокринной системы или из клеток, в которых каскад нейроэндокринной дифференциации ошибочно реактивировался во время онкогенного процесса. Такие pNET обычно имеют некоторые общие фенотипические или биохимические характеристики с традиционно определяемыми нейроэндокринными опухолями, включая способность продуцировать подклассы биологически активных аминов, нейротрансмиттеров и пептидных гормонов. Гистологически, такие опухоли (NET и pNET) имеют общий внешний вид, часто показывающий плотно соединенные небольшие клетки с минимальной цитоплазмой умеренной цитопатологии и покрытыми вкраплениями ядрами от круглых до овальных. Для целей рассматриваемого изобретения обычно экспрессируемые гистологические маркеры или генетические маркеры, которые могут применяться для определения нейроэндокринных и псевдонейроэндокриных опухолей, включают, но не ограничиваются перечисленным, хромогранин A, CD56, синаптофизин, PGP9,5, ASCL1 и нейрон-специфическую енолазу (NSE).

Соответственно ADC рассматриваемого изобретения могут благоприятным образом применяться для лечения как псевдонейроэндокринных опухолей, так и канонических нейроэндокринных опухолей. В данной связи ADC могут применяться, как описано в данном документе, для лечения нейроэндокринных опухолей (как NET, так и pNET) возникающих в почке, мочеполовом тракте (мочевом пузыре, простате, яичнике, шейке матки и эндометрии), желудочно-кишечном тракте (толстой кишке, желудке), щитовидной железе (медуллярный рак щитовидной железы), и легких (мелкоклеточная карцинома легкого и крупноклеточная нейроэндокринная карцинома). Более того, ADC рассматриваемого изобретения могут применяться для лечения опухолей, экспрессирующих один или более маркеров, выбранных из группы, состоящей из NSE, CD56, синаптофизина, хромогранина A, ASCL1 и PGP9,5 (UCHL1). Таким образом, настоящее изобретение может применяться для лечения субъекта, страдающего от опухоли, которая является NSE^+ или $CD56^+$ или $PGP9,5^+$ или $ASCL1^+$ или SYP^+ или $CHGA^+$ или их некоторой комбинации.

В отношении гематологических злокачественных новообразований следует дополнительно учитывать, что соединения и способы настоящего изобретения могут быть особенно эффективными при лечении различных B-клеточных лимфом, включающих низклй степени/NHL фолликулярную клеточную лимфому (FCC), мантийноклеточную лимфому (MCL), диффузную крупноклеточную лимфому (DLCL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SL) NHL, промежуточной степени/фолликулярную NHL, промежуточной степени диффузную NHL, высокой степени иммунобластную NHL, высокой степени лимфобластную NHL, высокой степени мелкоклеточную лимфому с нерассеченными ядрами, NHL, массивную лимфоаденопатию

NHL, макроглобулинемию Вальденстрема, лимфоплазмоцитарную лимфому (LPL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупноклеточную лимфому (DLCL), лимфому Беркита (BL), лимфомы, относящиеся к СПИД, моноцитарную В-клеточную лимфому, ангиоиммунобластную лимфоаденопатию, мелкоклеточную лимфоцитарную, фолликулярную, диффузную крупноклеточную, диффузную мелкоклеточную с нерасщепленными ядрами, крупноклеточную иммунобластную лимфобластому, мелкоклеточную, с нерасщепленными ядрами, Беркита и не-Беркита, фолликулярную, в основном крупноклеточную; фолликулярную, в основном мелкоклеточную с нерасщепленными ядрами; и фолликулярную, смешанную мелкоклеточную и крупноклеточную лимфомы. См, Gaidono et al., "Lymphomas", IN CANCER: PRINCIPLES & PRACTICE OF ONCOLOGY, Vol. 2: 2131-2145 (DeVita et al., eds., 5.sup.th ed. 1997). Специалистам в области должно быть понятно, что эти лимфомы будут часто иметь различные названия вследствие меняющихся систем классификации, и, что пациенты, имеющие лимфомы, классифицируемые под различными названиями могут также получать благоприятное воздействие от комбинированных терапевтических режимов настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также предоставляет предупреждающее или профилактическое лечение субъектов с наличием доброкачественных или преканцерогенных опухолей. Вне списка DLL3-ассоциированных расстройств полагают, что любой конкретный тип опухоли или пролиферативного расстройства не должен исключаться из лечения с использованием настоящего изобретения. Однако, тип опухолевых клеток может соответствовать применению изобретения в комбинации со вторичными терапевтическими средствами, в частности, химиотерапевтическими средствами и противоопухолевыми средствами целенаправленного действия.

Предпочтительно “субъект” или “пациент”, подлежащий лечению будет являться человеком, хотя, как применяют в данном документе, термины в явно выраженной форме выдержаны, чтобы включать в себя любые виды, включающие всех млекопитающих. Соответственно, субъект/пациент может представлять собой животное, млекопитающее, плацентарное млекопитающее, сумчатое (например, кенгуру, вомбат), однопроходное животное (например, утконос), грызуна (например, морскую свинку, хомяка, крысу, мышь), мышиное животное (например, мышь), зайцобразное (например, кролик), пернатое (например, птицу), собачье (например, собаку), кошачье (например, кошку), конское (например, лошадь, свиное (например, свинью), овечье (например, овцу), крупный рогатый скот (например, корову), примата, обезьянье (например, обезьяну или человекообразную обезьяну), обезьяну (например, мартышку, бабуина), человекообразную обезьяну (например, гориллу, шимпанзе, орангутанга, гиббона) или человека.

VIII. Готовые изделия

Также предоставлены фармацевтические упаковки и наборы, содержащие один или более контейнеров, содержащих одну или более доз DLL3 ADC. В некоторых вариантах осуществления, предоставлена стандартная дозировка, где стандартная дозировка содержит заданное количество композиции, содержащей, например, анти-Конъюгат DLL3, с одним или более дополнительных средств или без них. Для других вариантов осуществления, такая стандартная дозировка поставляется в одноразовом предварительно заполненном шприце для инъекции. В еще других вариантах осуществления, композиция, содержащаяся в стандартной дозировке, может содержать физраствор, сахарозу, или т.п.; буфер, такой как фосфат или т.п.; и/или быть составлена в пределах устойчивого и эффективного интервала pH. Альтернативно, в некоторых

вариантах осуществления, композиция конъюгата может быть предоставлена в виде лиофилизированного порошка, который может быть восстановлен при добавлении соответствующей жидкости, например, стерильной воды или физраствора. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, композиция содержит одно или более веществ, которые ингибируют агрегацию белка, включающие, но не ограниченные перечисленным, сахарозу и аргинин. Любая метка на контейнере(контейнерах), или ассоциированная сними, указывает, что содержащаяся композиция конъюгата применяется для лечения выбранного состояния неопластического заболевания.

Настоящее изобретение также предоставляет наборы для получения однодозовых или многодозовых единиц введения конъюгатов DLL3 и, необязательно, одно или более противоопухолевых средств. Набор содержит контейнер и метку или вкладыш в упаковку на контейнере или ассоциированные с контейнером. Подходящие контейнеры включают, например, бутыли, пузырьки, шприцы и т.д. Контейнеры могут быть образованы из разнообразных материалов, таких как стекло или пластик и содержать фармацевтически эффективное количество раскрытых Конъюгат DLL3ов в конъюгированной или неконъюгированной форме. В других предпочтительных вариантах осуществления контейнер(ы) содержат стерильный порт доступа (например, контейнер может представлять собой мешок с внутривенным раствором или пузырек, имеющий пробку, прокалываемую иглой для подкожных инъекций). Такие наборы, будут, как правило, содержать в подходящем контейнере фармацевтически приемлемую лекарственную форму Конъюгат DLL3а и, необязательно, одно или более противоопухолевых средств в тех же самых или различных контейнерах. Наборы могут также содержать другие фармацевтически приемлемые лекарственные формы, либо для диагностики или комбинированной терапии. Например, в дополнение к Конъюгат DLL3ам изобретения, такие наборы могут содержать любые одно или более из диапазона противоопухолевых средств, таких как химиотерапевтические или радиотерапевтические лекарственные средства; анти-ангиогенные средства; анти-метастатические средства; противоопухолевые средства целенаправленного действия; цитотоксические средства; и/или другие противоопухолевые средства.

Более конкретно, в наборах может иметься одиночный контейнер, который содержит DLL3 ADC, с дополнительными компонентами или без них, или они могут иметь различные контейнеры для каждого желательного средства. Там, где комбинированные терапевтические средства предоставлены для конъюгирования, одиночный раствор может быть предварительно смешан, либо в сочетании молярных эквивалентов или с одним компонентом в избытке по отношению к другому. Альтернативно, Конъюгат DLL3ы и любое противораковое средство по выбору из набора могут поддерживаться раздельно в различных контейнерах перед введением пациенту. Наборы могут также содержать второе/третье контейнерное средство для содержания стерильного, фармацевтически приемлемого буфера или другого разбавителя, такого как бактериостатическая вода для инъекции (BWFI), забуференный фосфатом физраствор (PBS), раствор Рингера и раствор декстрозы.

Когда компоненты набора предоставлены в одном или более жидких растворах, жидкий раствор является предпочтительно водным раствором, причем стерильный водный или физиологический раствор являются особенно предпочтительными. Однако, компоненты набора могут быть предоставлены в виде высушенных порошка(порошков). Когда реагенты или компоненты предоставлены в виде сухого порошка, порошок может быть восстановлен посредством добавления подходящего растворителя. Предусмотрено, что растворитель может также быть предоставлен в еще одном другом

контейнере.

Как указано вкратце выше, наборы могут также содержать средство, посредством которого вводят конъюгат антител и любые компоненты по выбору животному или пациенту, например, одну или более игл, В.В. мешки или шприцы, или даже дозатор капель для глаз, пипетку или другое такое устройство, из которого лекарственная форма может инъицироваться или вводиться животному или применяться на пораженной области организма. Наборы настоящего изобретения будут также обычно включать средства для содержания пузырьков, или подобные им, и другой компонент в тесном ограничении для промышленной продажи, такие как, например, полученные инжекционным литьем или формованные пластиковые контейнеры, в которых желательные пузырьки и другие устройства помещают и содержат. Любая метка или упаковочный вкладыш указывает, что композицию конъюгата DLL3 применяют для лечения злокачественного новообразования, например мелкоклеточного рака легких.

В других предпочтительных вариантах осуществления конъюгаты рассматриваемого изобретения могут применяться в сочетании с диагностическими или терапевтическими устройствами или содержать такие устройства, применимые при профилактике или лечении пролиферативных нарушений. Например, в предпочтительном варианте осуществления, соединения и композиции рассматриваемого изобретения могут комбинироваться с некоторыми диагностическими устройствами или приборами, которые могут применяться для обнаружения, регистрации, количественной оценки или профилирования клеток или маркерных соединений вовлеченных в этиологию или проявление пролиферативных нарушений. Для выбранных вариантов осуществления маркерные соединения могут содержать NSE, CD56, синаптофизин, хромогранин А и PGP9,5.

В особенно предпочтительных вариантах осуществления устройства могут применяться для обнаружения, регистрации и/или количественной оценки циркулирующих опухолевых клеток либо in vivo или in vitro (см., например, WO 2012/0128801 которая включена в данное описание посредством ссылки). В еще других предпочтительных вариантах осуществления, и, как обсуждается выше, циркулирующие опухолевые клетки могут содержать раковые стволовые клетки.

IX. Краткое описание списка последовательностей

К рассматриваемой заявке прилагается список последовательностей, содержащий ряд последовательностей нуклеиновых кислот и аминокислотных последовательностей. Следующая ТАБЛИЦА 2 предоставляет краткое описание включенных последовательностей.

ТАБЛИЦА 2

SEQ ID NO.	Описание
1	Белок изоформы 1 DLL3
2	Белок изоформы 2 DLL3
3	Белок эпитопа SC16.23
4	Белок эпитопа SC16.34 & SC 16,56
5	Белок каппа константной области
6	Белок константной области IgGI
7-19	Save
20	ДНК SC16.3 VL (выравненная с кодируемым белком)
21	Белок SC16.3 VL
22	ДНК SC16.3 VH (выравненная с кодируемым белком)
23	Белок SC16.3 VH
24-387	Дополнительные мышиные клоны как в SEQ ID NO: 20-23
388-407	Гуманизированные клоны как в SEQ ID NO: 20-23

408, 409, 410	hSC16.13 CDRL1, CDRL2, CDRL3
411, 412, 413	hSC16.13 CDRH1, CDRH2, CDRH3
414, 415, 416	hSC16.15 CDRL1, CDRL2, CDRL3
417, 418, 419	hSC16.15 CDRH1, CDRH2, CDRH3

420, 421, 422	hSC16.25 CDRL1, CDRL2, CDRL3
423, 424, 425	hSC16.25 CDRH1, CDRH2, CDRH3
426, 427, 428	hSC16.34 CDRL1, CDRL2, CDRL3
429, 430, 431	hSC16.34 CDRH1, CDRH2, CDRH3
432, 433, 434	hSC16,56 CDRL1, CDRL2, CDRL3
435, 436, 437	hSC16,56 CDRH1, CDRH2, CDRH3

X. Разное

Если в данном описании не определено иначе, научные и технические термины, применяемые в связи с настоящим изобретеним, будут иметь значения, которые являются общепонятными для рядовых специалистов в области. Дополнительно, если не требуеися иначе по контексту, термины в единственном числе будут включать множества, а термины во множественном числе будут включать единственное число. Более конкретно, как используют в данном описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа "a" "an" и "the" включают ссылки на множественное число, если контекст явным образом не предписывает иначе. Таким образом, например, ссылка на "белок" включает множество белков; ссылка на "клетку" включает смеси клеток и т.п. В дополнение, интервалы, предоставленные в описании и прилагаемой формуле изобретения, включают как начальную, так и конечную точку, и все точки между начальной и конечной точками. Следовательно, интервал от 2,0 до 3,0 включает 2,0, 3,0, и все точки между 2,0 и 3,0.

В целом, методы культивирования клеток и тканей, молекулярной биологии, иммунологии, микробиологии, генетики и химии белков и нуклеиновых кислот и гибридизации, описанные в данном документе, и номенклатура, используемая в связи с ними, являются хорошо известными и общепринятыми в данной области. Способы и методы настоящего изобретения, как правило, выполняют в соответствии с общепринятыми способами, хорошо известными в области, и описанными в различных общих и более специфических ссылках, которые цитируют и обсуждают на протяжении всего настоящего описания, если не указано иначе. См., например, Abbas et al., Cellular and Molecular Immunology, 6th ed., W.B. Saunders Company (2010); Sambrook J. & Russell D. Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2000); Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Wiley, John & Sons, Inc. (2002); Harlow и Lane Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1998); и Coligan et al., Short Protocols in Protein Science, Wiley, John & Sons, Inc. (2003). Ферментативные реакции и методы очистки выполняют в соответствии со спецификациями изготовителя, как обычно выполняют в данной области или как описано в данном документе. Лабораторные методики и методы и номенклатура, используемая в связи с ними, для аналитической химии, синтетической органической химии, и медицинской и фармацевтической химии, описанные в данном документе, являются хорошо известно и общепринятыми в области. Более того, заголовки разделов, применяемые в данном документе, используют только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие описанный объект.

Некоторые сокращения, используемые в настоящем описании:

Ac	ацетил
Acma	цетамидометил
Alloc	аллилоксикарбонил
Boc	ди-трет-бутилдикарбонат
t-Bu	трет-бутил
Bzl	бензил, где Bzl-OMe представляет собой метоксибензил и Bzl-Me представляет собой метилбензол
Cbz или Z	бензилокси-карбонил, где Z-Cl и Z-Br представляют собой хлор- и бромбензилоксикарбонил, соответственно
ДМФ	AN,N-диметилформамид
Dnp	динитрофенил
DTT	дитиотреитол
Fmoc	9H-флуорен-9-илметоксикарбонил

imp	защитная группа N-10 имина: 3-(2-метоксиэтокси)пропаноат-Val-Ala-PAB MC-OSuмалеимидока-проил-O-N-сукцинимид
Moc	метоксикарбонил
MP	малеимидопропанамид
Mtr	4-метокси-2,3,6-триметилбензолсульфонил
PAB	пара-аминобензилоксикарбонил
PEG	этиленокси
PNZ	п-нитробензилкарбамат
Psec	2-(фенилсульфонил)этоксикарбонил
TBDMS	трет-бутилдиметилсилил
TBDPS	трет-бутилдифенилсилил
Teoc	2-(триметилсилил)этоксикарбонил
Tos	тозил
Troc	2,2,2-трихлорэтоксикарбонилхлорид
Trt	тритил
Xan	ксантил

Примеры

Настоящее изобретение, таким образом, в целом, описанное выше, будет более легко понято со ссылкой на следующие примеры, которые предоставлены путем иллюстрации и не подразумеваются как ограничивающие рассматриваемое изобретение. Примеры не предназначены представлять то, что эксперименты, описанные ниже, представляют собой все или единственные проводимые эксперименты. Если не указано иначе, части представляют собой массовые части, молеклярная масса представляет собой среднемассовую молекулярную массу, температура представлена в градусах по шкале Цельсия, и давление является атмосферным или или близким к атмосферному.

Пример 1

Получение соединений ПБД лекарственное средство-Линкер

Соединения ПБД лекарственное средство-линкер DL1-DL5 были синтезированы следующим образом:

A. Обшие экспериментальные методы

Значения оптического вращения измеряли на поляриметре ADP 220 (Bellingham Stanley Ltd.) и концентрации (c) приведены в г/100 мл. Температуры плавления измеряли с использованием цифрового прибора для измерения температуры плавления (Electrothermal). ИК спектры записывали на ФП-ИК Спектрометре Perkin-Elmer Spectrum 1000. ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектры снимали при 300 K, используя ЯМР-спектрометр Bruker Avance при 400 и 100 МГц, соответственно. Химические сдвиги приведены относительно ТМС (δ=0,0 мд), и сигналы обозначают как с (синглет), д (дублет), т (триплет), дт (двойной триплет), дд (дублет дублетов), ддд (двойной дублет дублетов) или м (мультиплет), причем константы спин-спинового взаимодействия приведены в Герцах

(Гц). Данные масс-спектроскопии (МС) регистрировали, применяя прибор Waters Micromass ZQ, сочетанный с Waters 2695 ВЭЖХ с Waters 2996 PDA. Применяемые параметры Waters Micromass ZQ были следующими: Капилляр (кВ), 3,38; Конус (В), 35; Экстрактор (В), 3,0; Температура источника (°С), 100; Температура десольватации (°С), 200; Скорость потока конуса (л/ч), 50; Скорость потока десольватации (л/ч), 250. Данные масс-спектроскопии высокого разрешения (ВРМС) регистрировали на Waters Micromass QTOF Global в положительном W-режиме, используя наконечники из боросиликатного стекла с металлическим покрытием для введения образцов в прибор. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на алюминиевых пластинах с силикагелем (Merck 60, F_{254}), и для флэш-хроматографии применяли силикагель (Merck 60, 230-400 меш ASTM). За исключением HOBt (NovaBiochem) и реагентов на твердой подложке (Argonaut), все другие химикаты и растворители приобретали у Sigma-Aldrich и применяли в поставляемом виде без дополнительной очистки. Безводные растворители получали посредством перегонки в атмосфере сухого азота в присутствии соответствующего осушителя, и хранили над молекулярными ситами 4Å или натриевой проволокой. Петролейный эфир относится к фракции, кипящей при 40-60°С.

При генерации раскрытых соединений ЖХ/МС проводили с использованием двух немного различающихся методик. Методика по умолчанию представляла собой первый описанный метод, который применяли, если не указано иначе.

Метод 1 (метод по умолчанию, применяемый, если не указано иначе) - ВЭЖХ (Waters Alliance 2695) проводили, используя подвижную фазу из воды (А) (муравьиная кислота 0,1%) и ацетонитрила (В) (муравьиная кислота 0,1%). Градиент: первоначальный состав 5% В выдерживание в течение 1,0 мин, затем увеличение от 5% В до 95% В в течение 3-минутного периода. Состав выдерживали в течение 0,1 мин при 95% В, затем возвращались к 5% В за 0,03 минуты и выдерживали его в течение 0,87 мин. Общее время прохождения градиента равно 5 минутам.

Метод 2 - ВЭЖХ (Waters Alliance 2695) проводили, используя подвижную фазу из воды (А) (муравьиная кислота 0,1%) и ацетонитрил (В) (муравьиная кислота 0,1%). Градиент: первоначальный состав 5% В выдерживание в течение 1,0 минуты, затем увеличение от 5% В до 95% В в течение периода в 2,5 минуты. Состав выдерживали в течение 0,5 минут при 95% В, затем возвращались к 5% В за 0,1 минуты и выдерживали его в течение 0,9 мин. Общее время прохождения градиента равно 5 минутам.

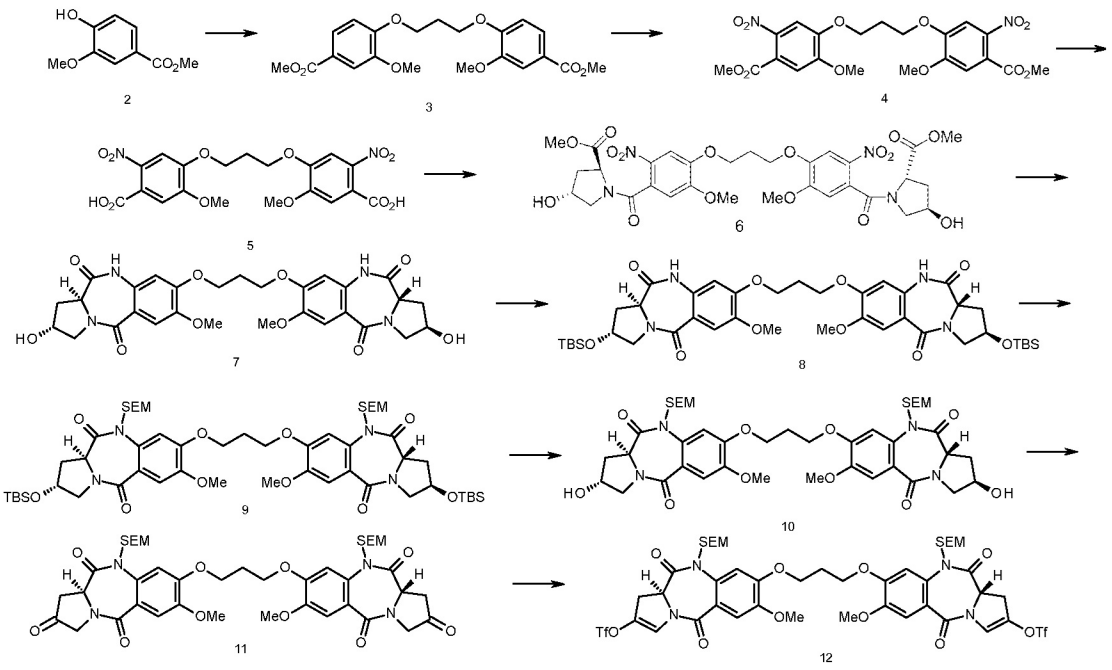
Для обоих методов скорость потока была равна 3,0 мл/мин, 400 мкл отделяли через тройник с нулевым мертвым объемом, который проходит внутрь масс-спектрометра. Интервал длин волн детектирования: 220-400 нм. Тип функции: диодная матрица (535 сканов). Колонка: Phenomenex Onyx Monolithic C18 50 × 4,60 мм.

Условия флэш-очиски на обращенной фазе были следующими: Система флэш-очистки (Varian 971-Fp) эксплуатировали, используя подвижную фазу из воды (А) и ацетонитрила (В). Градиент: первоначальный состав 5% В в течение прохождения 20 О.К. (Объемов Колонки) затем от 5% В до 70% В в пределах 60 О.К. Состав выдерживали в течение 15 О.К. при 95% В, и затем возвращались к 5% В в течение 5 О.К. и выдерживали 5% В в течение 10 О.К. Общее время прохождения градиента было равно 120 О.К. Скорость потока 6,0 мл/мин. Интервал длин волн детектирования: 254 нм. Колонка: Agilent AX1372-1 SF10-5,5gC8.

Препаративную ВЭЖХ проводили следующим образом: Ультравысокоэффективную жидкостную хроматографию на обращенной фазе (УВЭЖХ) проводили на колонках Phenomenex Gemini NX 5мкм С-18 следующих размеров: 150×4,6 мм для анализа, и 150×21,20 мм для прпаративной работы. Все эксперименты УВЭЖХ проводили при

условиях градиента. Используемые элюенты представляли собой растворитель A (H_2O с 0,1% Муравьиной кислотой) и растворитель B (CH_3CN с 0,1% Муравьиной кислотой). Применяемые скорости потока составляли 1,0 мл/мин для аналитической и 20,0 мл/мин для препаративной ВЭЖХ. Детектирование проводили при 254 и 280 нм.

B. Синтез Лекарственное средство-Линкер DL1 (Путь 1)



(a) 1',3'-Бис[2-метокси-4-(метоксикарбонил)феноксиl]пропан (3)

Диизопропилазодикарбоксилат (71,3 мл, 73,2 г, 362 ммоль) добавляли по каплям в течение 60-минутного периода к перемешиваемому в верхней части реактора раствору метилванилината 2 (60,0 г, 329 ммоль) и Ph_3P (129,4 г, 494 ммоль) в безводном ТГФ (800 мл) при 0-5°C (лед/ацетон) в атмосфере азота. Реакционная смесь перемешивалась при 0-5°C в течение дополнительного 1 часа, после которого раствор 1,3-пропандиола (11,4 мл, 12,0 г, 158 ммоль) в ТГФ (12 мл) добавляли по каплям в течение 20-минутного периода. Реакционная смесь нагревалась до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 5 дней. Полученный в результате осадок белого цвета 3 собирали посредством фильтрации в вакууме, промывали ТГФ и сушили в вакуумном эксикаторе до постоянной массы. Выход = 54,7 г (84% в расчете от 1,3-пропандиола). Чистота удовлетворительная по ЖХ/МС (3,20 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 427 ($[M+Na]^+$, 10); ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,64 (дд, 2H, J=1,8, 8,3 Гц), 7,54 (д, 2H, J=1,8 Гц), 6,93 (д, 2H, J= 8,5 Гц), 4,30 (т, 4H, J=6,1 Гц), 3,90 (с, 6H), 3,89 (с, 6H), 2,40 (п, 2H, J=6,0 Гц).

(b) 1',3'-Бис[2-метокси-4-(метоксикарбонил)-5-нитрофеноксиl]пропан (4)

Твердый $Cu(NO_3)_2.3H_2O$ (81,5 г, 337,5 ммоль) медленно добавляли к перемешиваемой в верхней части реактора взвеси бис-сложного эфира 3 (54,7 г, 135 ммоль) в уксусном ангидриде(650 мл) при 0-5°C (лед/ацетон). Реакционная смесь перемешивалась в течение 1 часа при 0-5°C и затем нагревалась до комнатной температуре. На этой стадии наблюдали слабую экзотермическую реакцию (прибл. 40-50°C), сопровождаемую загущением и выделением NO_2. Добавляли дополнительный уксусный ангидрид (300 мл) и реакционная смесь перемешивалась в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь выливыали на лед (~1,5 л), перемешивали и возвращали к комнатной

температуре. Полученный в результате осадок желого цвета собирали посредством фильтрации в вакууме и сушили в эксикаторе с получением желательного бис-нитро соединения 4 в виде твердого вещества желтого цвета. Выход = 66,7 г (100%). Чистота удовлетворительная по ЖХ/МС (3,25 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 517 ($[M+Na]^{+\cdot}$, 40); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,49 (с, 2Н), 7,06 (с, 2Н), 4,32 (т, 4Н, J=6,0 Гц), 3,95 (с, 6Н), 3,90 (с, 6Н), 2,45-2,40 (м, 2Н).

(c) 1',3'-Бис(4-карбокси-2-метокси-5-нитрофенокси)пропан (5)

Взвесь метилового эфира 4 (66,7 г, 135 ммоль) в ТГФ (700 мл) обрабатывали 1N NaOH (700 мл) и реакционная смесь перемешивалась интенсивно при комнатной температуре. Через 4 дня перемешивания, взвесь становилась раствором темной окраски, который подвергали роторному испарению при пониженном давлении для удаления ТГФ. Полученный в результате водянистый остаток подкисляли до pH 1 концентрированной HCl, и бесцветный осадок 5 собирали и тщательно сушили в вакуум-сушильном шкафе (50°C). Выход=54,5 г (87%). Чистота удовлетворительная по ЖХ/МС (2,65 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 489 ($[M+Na]^{+\cdot}$, 30)); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,62 (с, 2Н), 7,30 (с, 2Н), 4,29 (т, 4Н, J=6,0 Гц), 3,85 (с, 6Н), 2,30-2,26 (м, 2Н).

(d) 1,1'-[[(Пропан-1,3-диил)диокси]бис[(5-метокси-2-нитро-1,4-фенилен)карбонил]] бис[(2S,4R)-метил-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилат] (6)

Оксалилхлорид (24,5 мл, 35,6 г, 281 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии нитробензойной кислоты 5 (43 г, 92,3 ммоль) и ДМФА (6 мл) в безводном ДХМ (600 мл). После первоначального вспенивания реакционная суспензия становилась раствором и смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 16 часов. Превращение в хлорангидрид кислоты подтверждали посредством обработки образца реакционной смеси MeOH, и полученный в результате бис-метиловый эфир наблюдали посредством ЖХ/МС. Основную часть растворителя удаляли упариванием при пониженном давлении; полученный в результате концентрированный раствор перерастворяли в минимальном количестве безводного ДХМ и растирали с диэтиловым эфиром. Полученн в результате осадок желтого цвета собирали фильтрацией, промывали холодным диэтиловым эфиром и сушили в течение 1 часа в вакуум-сушильном шкафе при 40°C. Твердый хлорангидрид кислоты добавляли по частям в течение 25-минутного периода к перемешиваемой суспензии гидрохлорида (2S,4R)-метил-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилата (38,1 г, 210 ммоль) и ТЭА (64,5 мл, г, 463 ммоль) в ДХМ (400 мл) при -40°C (сухой лед/CH_3CN). Непосредственно сразу же, реакция проходила полностью, по результату ЖХ/МС (2,47 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 721 ($[M+H]^+$, 100). Смесь разбавляли ДХМ (200 мл) и промывали 1N HCl (300 мл), насыщенным $NaHCO_3$ (300 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (400 мл), сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, и растворитель упаривали in vacuo с получением чистого продукта 6 в виде твердого вещества оранжевого цвета (66,7 г, 100%). $[\alpha]^{22}_D$=-46,1° (c=0,47, $CHCl_3$); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) (ротамеры) δ 7,63 (с, 2Н), 6,82 (с, 2Н), 4,79-4,72 (м, 2Н), 4,49-4,28 (м, 6Н), 3,96 (с, 6Н), 3,79 (с, 6Н), 3,46-3,38 (м, 2Н), 3,02 (д, 2Н, J=11,1 Гц), 2,48-2,30 (м, 4Н), 2,29-2,04 (м, 4Н); ^{13}С ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) (ротамеры) δ 172,4, 166,7, 154,6, 148,4, 137,2, 127,0, 109,7, 108,2, 69,7, 65,1, 57,4, 57,0, 56,7, 52,4, 37,8, 29,0; ИК (ATR, $CHCl_3$) 3410 (шир), 3010, 2953, 1741, 1622, 1577, 1519, 1455, 1429, 1334, 1274, 1211, 1177, 1072, 1050, 1008, 871

cm^{-1}; МС (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 721 ($[M+H]^{+\cdot}$, 47), 388 (80); МСВР $[M+H]^{+\cdot}$теоретический $C_{31}H_{36}N_4O_{16}$m/z 721,2199, обнаруженный (ЭР+) m/z 721,2227.

(e) 1,1'-[[(Пропан-1,3-диил)диокси]бис(11aS,2R)-2-(гидрокси)-7-метокси-1,2,3,10,11,11a-гексагидро-5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-5,11-дион] (7)

Способ A: Раствор нитро-сложного эфира 6 (44 г, 61,1 ммоль) в MeOH (2,8 л) добавляли к свежеполученному никелю Рэнея® (~50 г ~50% взвеси в H_2O) и гранулам против вскипания в 5л 3х-горлую круглодонную колбу. смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником и затем обрабатывали по каплям раствором гидразингидрата (21,6 мл, 22,2 г, 693 ммоль) в MeOH (200 мл), причем при этом наблюдали интенсивное вспенивание наблюдали. По завершении добавления (~45 мин) осторожно добавляли дополнительный никель Рэнея®, до прекращения вспенивания и исчезновения первоначального желтого цвета реакционной смеси. Смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение дополнительных 5 мин, и после этого реакцию считали прошедшей полностью по результатам ТСХ (90:10 об/об $CHCl_3$/MeOH) и ЖХ/МС (2,12 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 597 ($[M+H]^+$, 100)). Реакционную смесь сразу же отфильтровывали в горячем состоянии через воронку из спеченного стекла, содержащую целит с помощью вакуум-отсоса. Объем фильтрата уменьшали упариванием in vacuo, при этом образовывался бесцветный осадок, который собирали фильтрацией и сушили в вакуумном эксикаторе для предоставления 7 (31 г, 85%). $[\alpha]^{27}_D$=+404° (c=0,10, ДМФА); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,2 (с, 2H, NH), 7,26 (с, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,11 (д, 2H, J=3,98 Гц, OH), 4,32-4,27 (м, 2H), 4,19-4,07 (м, 6H), 3,78 (с, 6H), 3,62 (дд, 2H, J=12,1, 3,60 Гц), 3,43 (дд, 2H, J=12,0, 4,72 Гц), 2,67-2,57 (м, 2H), 2,26 (п, 2H, J=5,90 Гц), 1,99-1,89 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d_6) δ 169,1, 164,0, 149,9, 144,5, 129,8, 117,1, 111,3, 104,5, 54,8, 54,4, 53,1, 33,5, 27,5; ИК (ATR, чистый) 3438, 1680, 1654, 1610, 1605, 1516, 1490, 1434, 1379, 1263, 1234, 1216, 1177, 1156, 1115, 1089, 1038, 1018, 952, 870 $см^{-1}$; МС (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 619 ($[M+Na]^+$, 10), 597 ($[M+H]^+$, 52), 445 (12), 326 (11); МСВР $[M+H]^+$ теоретический $C_{29}H_{32}N_4O_{10}$m/z 597,2191, обнаруженный (ЭР+) m/z 597,2205.

Способ B: Суспензию 10% Pd/C (7,5 г, 10% м/м) в ДМФА (40 мл) добавляли к раствору нитро-сложного эфира 6 (75 г, 104 ммоль) в ДМФА (360 мл). Суспензию гидрировали в устройстве для гидрирования Парра в течение 8 часов. Протекание реакции регистрировали с поиощью ЖХ/МС после прекращения поглощения водорода. Твердый Pd/C удаляли фильтрацией, и фильтрат концентрировали посредством роторного испарения в вакууме (ниже 10 мбар) при 40°C с получением масла темного цвета, содержащего следы ДМФА и остаточный древесный уголь. Остаток обрабатывали в EtOH (500 мл) при 40°C на водяной бане (бане роторного испарителя), и полученную в результате суспензию отфильтровывали через целит и промывали этанолом (500 мл) с получением прозрачного фильтрата. Гидразингидрат (10 мл, 321 ммоль) добавляли к раствору, и реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником. Через 20 минут наблюдали образование осадка белого цвета и обеспечивали продолжение кипячения с обратным холодильником в течение дополнительных 30 минут. Смеси давали охладиться до комнатной температуры и осадок извлекали фильтрацией, промывали диэтиловым эфиром (2:1 объем осадка) и сушили в вакуумном эксикаторе с получением 7 (50 г, 81%). Данные анализа для способа B: Идентичны

данным, полученным для Способа А (оптическое вращение, ^{1}H ЯМР, ЖХ/МС и ТСХ).

(f) 1,1'-[[(Пропан-1,3-диил)диокси]бис(11aS,2R)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-7-метокси-1,2,3,10,11,11a-гексагидро-5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-5,11-дион] (8)

TBSCl (27,6 г, 182,9 ммоль) и имидазол (29,9 г, 438,8 ммоль) добавляли к мутному раствору тетралактама 7 (21,8 г, 36,6 ммоль) в безводном ДМФА (400 мл) при 0°C (лед/ацетон). Смесь перемешивалась в атмосфере азота в течение 3 часов, и после этого периода времени репкцию считали прошедшей полностью по данным ЖХ/МС (3,90 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 825 ([M+H]$^+$, 100). Реакционную смесь выливали на лед (~1,75 л) и она нагревалась до комнатной температуры при перемешивании. Полученный в результате осадок белого цвета собирали посредством фильтрации в вакууме, промывали H_2O, диэтиловым эфиром и сушили в вакуумном эксикаторе с получением чистого 8 (30,1 г, 99%). $[\alpha]^{23}_D$=+234° (c=0,41, $CHCl_3$); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,65 (с, 2H, NH), 7,44 (с, 2H), 6,54 (с, 2H), 4,50 (п, 2H, J=5,38 Гц), 4,21-4,10 (м, 6H), 3,87 (с, 6H), 3,73-3,63 (м, 4H), 2,85-2,79 (м, 2H), 2,36-2,29 (м, 2H), 2,07-1,99 (м, 2H), 0,86 (с, 18H), 0,08 (с, 12H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ 170,4, 165,7, 151,4, 146,6, 129,7, 118,9, 112,8, 105,3, 69,2, 65,4, 56,3, 55,7, 54,2, 35,2, 28,7, 25,7, 18,0, -4,82 и -4,86; ИК (ATR, $CHCl_3$) 3235, 2955, 2926, 2855, 1698, 1695, 1603, 1518, 1491, 1446, 1380, 1356, 1251, 1220, 1120, 1099, 1033 см$^{-1}$; МС (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 825 ([M+H]$^+$, 62), 721 (14), 440 (38); МСВР [M+H]$^+$ теоретический $C_{41}H_{60}N_4O_{10}Si_2$m/z 825,3921, найденный (ЭР+) m/z 825,3948.

(g) 1,1'-[[(Пропан-1,3-диил)диокси]бис(11aS,2R)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-7-метокси-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,3,10,11,11a-гексагидро-5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-5,11-дион] (9)

Раствор н-BuLi (68,3 мл 1,6M раствора в гексане, 109 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии тетралактама 8 (30,08 г, 36,4 ммоль) в безводном ТГФ (600 мл) при -30°C (сухой лед/этиленгликоль) в атмосфере азота. Реакционная смесь перемешивалась при данной темературе в течение 1 часа (до приобретения красновато-оранжевого цвета), и с этого времени раствор SEMCl (19,3 мл, 18,2 г, 109 ммоль) в безводном ТГФ (120 мл) добавляли по каплям. Реакционная смесь медленно нагревалась до комнатной температуры и перемешивалась в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакцию считали прошедшей полностью по данным ТСХ (EtOAc) и ЖХ/МС (4,77 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1085 ([M+H]$^+$, 100). ТГФ удаляли упариванием in vacuo, и полученный в результате остаток растворяли в EtOAc (750 мл), промывали H_2O (250 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (250 мл), сушили ($MgSO_4$) отфильтровывали и упаривали in vacuo с получением неочищенного N10-SEM-защищенного тетралактама 9 в виде масла (макс^m 39,5 г, 100%). Продукт переносили на следующкю стадию без очистки. $[\alpha]^{23}_D$=+163° (c=0,41, $CHCl_3$); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,33 (с, 2H), 7,22 (с, 2H), 5,47 (д, 2H, J=9,98 Гц), 4,68 (д, 2H, J=9,99 Гц), 4,57 (п, 2H, J=5,77 Гц), 4,29-4,19 (м, 6H), 3,89 (с, 6H), 3,79-3,51 (м, 8H), 2,87-2,81 (м, 2H), 2,41 (п, 2H, J=5,81 Гц), 2,03-1,90 (м, 2H), 1,02-0,81 (м, 22H), 0,09 (с, 12H), 0,01 (с, 18H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ 170,0, 165,7, 151,2, 147,5, 133,8, 121,8, 111,6, 106,9, 78,1, 69,6, 67,1, 65,5, 56,6, 56,3, 53,7, 35,6, 30,0, 25,8, 18,4, 18,1, -1,24, -4,73; ИК (ATR, $CHCl_3$) 2951, 1685,

1640, 1606, 1517, 1462, 1433, 1360, 1247, 1127, 1065 $см^{-1}$; МС (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1113 ($[M+Na]^+$, 48), 1085 ($[M+H]^+$, 100), 1009 (5), 813 (6); МСВР $[M+H]^{+\cdot}$ теоретическая $C_{53}H_{88}N_4O_{12}Si_4$ m/z 1085,5548, найденная (ЭР+) m/z 1085,5542.

(h) 1,1'-[[(Пропан-1,3-диил)диокси]бис(11aS,2R)-2-гидрокси-7-метокси-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,3,10,11,11a-гексагидро-5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-5,11-дион] (10)

Раствор TBAF (150 мл 1,0M раствора в ТГФ, 150 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору неочищенного бис-силилового эфира 9 [84,0 г (макс^m 56,8 г), 52,4 ммоль] в ТГФ (800 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 часа, анализ реакционной смеси посредством ТСХ (95:5 об/об $CHCl_3$/MeOH) показал завершение реакции. ТГФ удаляли упариванием при пониженном давлении при комнатной температуре, и полученный в результате остаток растворяли в EtOAc (500 мл) и промывали NH_4Cl (300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очисткой посредством флэш-хроматографии (градиентное элюирование: 100% $CHCl_3$ до 96:4 об/об $CHCl_3$/MeOH) получали чистый тетралактам 10 в виде белой пены (36,0 г, 79%). ЖХ/МС 3,33 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 879 ($[M+Na]^+$, 100), 857 ($[M+H]^{+\cdot}$, 40); $[\alpha]^{23}_D$=+202° (c=0,34, $CHCl_3$); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28 (с, 2H), 7,20 (с, 2H), 5,44 (д, 2H, J=10,0 Гц), 4,72 (д, 2H, J=10,0 Гц), 4,61-4,58 (м, 2H), 4,25 (т, 4H, J=5,83 Гц), 4,20-4,16 (м, 2H), 3,91-3,85 (м, 8H), 3,77-3,54 (м, 6H), 3,01 (шир с, 2H, OH), 2,96-2,90 (м, 2H), 2,38 (п, 2H, J=5,77 Гц), 2,11-2,05 (м, 2H), 1,00-0,91 (м, 4H), 0,00 (с, 18H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ 169,5, 165,9, 151,3, 147,4, 133,7, 121,5, 111,6, 106,9, 79,4, 69,3, 67,2, 65,2, 56,5, 56,2, 54,1, 35,2, 29,1, 18,4, -1,23; ИК (ATR, $CHCl_3$) 2956, 1684, 1625, 1604, 1518, 1464, 1434, 1361, 1238, 1058, 1021 $см^{-1}$; МС (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 885 ($[M+29]^+$, 70), 857 ($[M+H]^{+\cdot}$, 100), 711 (8), 448 (17); МСВР $[M+H]^+$ теоретическое $C_{41}H_{60}N_4O_{12}Si_2$ m/z 857,3819, найденное (ЭР+) m/z 857,3826.

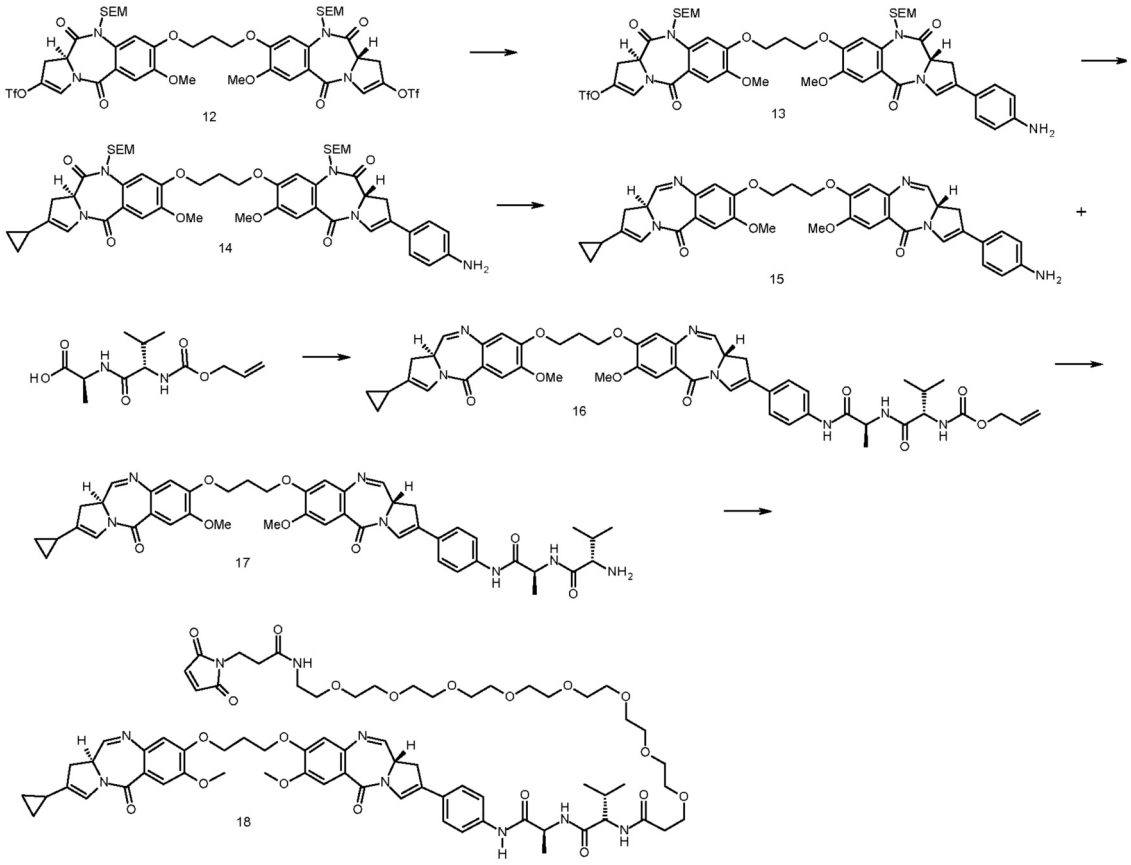
(i) 1,1'-[[(Пропан-1,3-диил)диокси]бис(11aS)-7-метокси-2-оксо-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,3,10,11,11a-гексагидро-5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-5,11-дион] (11)

Диол 10 (25,6 г, 30 ммоль, 1 экв.), NaOAc (6,9 г, 84 ммоль, 2,8 экв.) и TEMPO (188 мг, 1,2 ммоль, 0,04 экв.) растворяли в ДХМ (326 мл) под Ar. Смесь охлаждали до -8°C (внутренняя температура) и TCCA (9,7 г, 42 ммоль, 1,4 экв.) добавляли частями в течение 15 минут. ТСХ (EtOAc) и ЖХ/МС [3,60 мин. (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 854,21 ($[M+H]^+$, 40), (ЭР-) m/z (относительная интенсивность) 887,07 ($[M-H+Cl]^-$, 10)] через 30 минут указывали на завершение реакции. Добавляли холодный ДХМ (200 мл) и смесь отфильтровывали через слой Целита перед промывкой раствором насыщенного гидрокарбоната натрия/тиосульфата натрия (1:1 об/об; 200 мл × 2). Органический слой сушили $MgSO_4$, отфильтровывали и растворитель удаляли in vacuo с получением губки желто/оранжевого цвета (25,4 г, 99%). ЖХ/МС [3,60 мин. (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 854,21 ($[M+H]^+$, 40); $[\alpha]^{20}_D$=+291° (c=0,26, $CHCl_3$); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,32 (с, 2H), 7,25 (с, 2H), 5,50 (д, 2H, J=10,1 Гц), 4,75 (д, 2H, J=10,1 Гц), 4,60 (дд,

2H, J=9,85, 3,07 Гц), 4,31-4,18 (м, 6H), 3,89-3,84 (м, 8H), 3,78-3,62 (м, 4H), 3,55 (дд, 2H, J= 19,2, 2,85 Гц), 2,76 (дд, 2H, J=19,2, 9,90 Гц), 2,42 (п, 2H, J=5,77 Гц), 0,98-0,91 (м, 4H), 0,00 (с, 18H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ 206,8, 168,8, 165,9, 151,8, 148,0, 133,9, 120,9, 111,6, 107,2, 78,2, 67,3, 65,6, 56,3, 54,9, 52,4, 37,4, 29,0, 18,4, -1,24; ИК (ATR, $CHCl_3$) 2957, 1763, 1685, 1644, 1606, 1516, 1457, 1434, 1360, 1247, 1209, 1098, 1066, 1023 $см^{-1}$; МС (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 881 ($[M+29]^+$, 38), 853 ($[M+H]^+$, 100), 707 (8), 542 (12); МСВР $[M+H]^+$ теоретическая $C_{41}H_{56}N_4O_{12}Si_2$ m/z 853,3506, найденная (ЭР+) m/z 853,3502.

(j) 1,1'-[[(Пропан-1,3-диил)диокси]бис(11aS)-7-метокси-2-[[(трифторметил)сульфонил] окси]-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,10,11,11a-тетрагидро-5H-пирроло[2,1-c] [1,4]-бензодиазепин-5,11-дион] (12)

Безводный 2,6-лутидин (5,15 мл, 4,74 г, 44,2 ммоль) инъкционно вводили одной частью в интенсивно перемешиваемый раствор бис-кетона 11 (6,08 г, 7,1 ммоль) в безводном ДХМ (180 мл) при -45°C (сухой лед/ацетонитрил) в атмосфере азота. Безводный трифторметансульфоновый ангидрид, взятый из только что открытой ампулы (7,2 мл, 12,08 г, 42,8 ммоль), быстро инъекционно вводили по каплям, в то же время поддерживая температуру при -40°C или ниже. Реакционная смесь перемешивалась при -45°C в течение 1 часа, после чего ТСХ (50/50 об/об н-гексан/EtOAc) показала полное потребление исходного вещества. Холодную реакционную смесь сразу же разбавляли ДХМ (200 мл) и, при интенсивном встряхивании, промывали водой (1×100 мл), 5% раствором лимонной кислоты (1×200 мл), насыщенным $NaHCO_3$ (200 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили ($MgSO_4$). Фильтрацией и упариванием растворителя при пониженном давлении получали неочищенный продукт, который очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (градиентное элюирование: 90:10 об/об н-гексан/EtOAc до 70:30 об/об н-гексан/EtOAc) с получением бис-енольного трифлата 12 в виде пены желтого цвета (5,5 г, 70%). ЖХ/МС 4,32 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1139 ($[M+Na]^{+\cdot}$, 20); $[\alpha]^{24}_D$=+271° (c=0,18, $CHCl_3$); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,33 (с, 2H), 7,26 (с, 2H), 7,14 (т, 2H, J=1,97 Гц), 5,51 (д, 2H, J=10,1 Гц), 4,76 (д, 2H, J=10,1 Гц), 4,62 (дд, 2H, J=11,0, 3,69 Гц), 4,32-4,23 (м, 4H), 3,94-3,90 (м, 8H), 3,81-3,64 (м, 4H), 3,16 (ддд, 2H, J=16,3, 11,0, 2,36 Гц), 2,43 (п, 2H, J=5,85 Гц), 1,23-0,92 (м, 4H), 0,02 (с, 18H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ 167,1, 162,7, 151,9, 148,0, 138,4, 133,6, 120,2, 118,8, 111,9, 107,4, 78,6, 67,5, 65,6, 56,7, 56,3, 30,8, 29,0, 18,4, -1,25; ИК (ATR, $CHCl_3$) 2958, 1690, 1646, 1605, 1517, 1456, 1428, 1360, 1327, 1207, 1136, 1096, 1060, 1022, 938, 913 $см^{-1}$; МС (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1144 ($[M+28]^{+\cdot}$, 100), 1117 ($[M+H]^{+\cdot}$, 48), 1041 (40), 578 (8); МСВР $[M+H]^{+\cdot}$теоретическое $C_{43}H_{54}N_4O_{16}Si_2S_2F_6$ m/z 1117,2491, обнаруженное (ЭР+) m/z 1117,2465.



(a) (S)-8-(3-(((S)-2-(4-аминофенил)-7-метокси-5,11-диоксо-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-5,11-диоксо-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-2-ил трифторметансульфонат (13)

$Pd(PPh_3)_4$ (116,9 мг, 0,101 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси бис-енольного трифлата 12 (5,65 г, 5,06 ммоль), пинаколинового сложного эфира 4-аминофенилбороновой кислоты (1 г, 4,56 ммоль), Na_2CO_3 (2,46 г, 23,2 ммоль), MeOH (37 мл), толуола (74 мл) и воды (37 мл). Реакционная смесь перемешивалась при 30°C в атмосфере азота в течение 24 часов, после чего весь бороновый сложный эфир потреблялся. Реакционную смесь затем упаривали досуха, перед тем как остаток переносили в EtOAc (150 мл) и промывали H_2O (2×100 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (150 мл), сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очисткой посредством флэш-хроматографии (градиентное элюирование: 80:20 об/об Гексан/EtOAc до 60:40 об/об Гексан/EtOAc) получали продукт 13 в виде желтоватой пены (2,4 г, 45%). ЖХ/МС 4,02 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1060,21 ($[M+H]^{+\cdot}$, 100); ^{1}H-ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7,40 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,27 (шс, 3H), 7,24 (д, 2H, J=8,5 Гц), 7,15 (т, 1H, J=2,0 Гц), 6,66 (д, 2H, J=8,5 Гц), 5,52 (д, 2H, J=10,0 Гц), 4,77 (д, 1H, J=10,0 Гц), 4,76 (д, 1H, J=10,0 Гц), 4,62 (дд, 1H, J=3,7, 11,0 Гц), 4,58 (дд, 1H, J=3,4, 10,6 Гц), 4,29 (т, 4H, J=5,6 Гц), 4,00-3,85 (м, 8H), 3,80-3,60 (м, 4H), 3,16 (ддд, 1H, J=2,4, 11,0, 16,3 Гц), 3,11 (ддд, 1H, J=2,2, 10,5, 16,1 Гц), 2,43 (п, 2H, J=5,9 Гц), 1,1-0,9 (м, 4H), 0,2 (с, 18H). ^{13}C-ЯМР: ($CDCl_3$, 100 МГц) δ 169,8, 168,3, 164,0, 162,7, 153,3, 152,6, 149,28, 149,0, 147,6, 139,6, 134,8, 134,5,

127,9, 127,5, 125,1, 123,21, 121,5, 120,5, 120,1, 116,4, 113,2, 108,7, 79,8, 79,6, 68,7, 68,5, 67,0, 66,8, 58,8, 58,0, 57,6, 32,8, 32,0, 30,3, 19,7, 0,25.

(b) (S)-2-(4-Аминофенил)-8-(3-(((S)-2-циклопропил-7-метокси-5,11-диоксо-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-5,11(10H,11aH)-дион (14)

Трифениларсин (0,24 г, 0,8 ммоль), оксид серебра (I) (1,02 г, 4,4 ммоль), циклопропилбороновая кислота (0,47 г, 5,5 ммоль) и исходное вещество 13 (1,15 г, 1,1 ммоль) растворяли в диоксане (30 мл) в атмосфере аргона. Ортофосфат калия (2,8 г, 13,2 ммоль) измельчали с помощью пестика и ступки и быстро добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь вакуумировали и продували аргоном 3 раза и нагревали до 71°C. Добавляли бис-(бензонитрилхлорид) палладия (II) (84 мг, 0,22 ммоль) и реакционный сосуд вакуумировали и продували аргоном 3 раза. Через 10 минут небольшой образец отбирали для анализа посредством ТСХ (80:20 об/об этилацетат/гексан) и ЖХ/МС. Через 30 минут реакция протекала до завершения (ЖХ/МС анализ показал полное потребление исходного вещества) и реакционную смесь отфильтровывали через целит и набивку фильтра промывали этилацетатом (400 мл). Фильтрат промывали водой (2×200 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (2×200 мл). Органический слой сушили $MgSO_4$, отфильтровывали и растворитель удаляли in vacuo. Очисткой посредством колоночной хроматографии на силикагеле (30:70 об/об Гексан/Этилацетат) получали продукт 14 в виде оранжево/желтого твердого вещества (0,66 г, 63%). Способ 1, ЖХ/МС (3,85 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 952,17 ($[M+H]^+$, 100). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,30 (с, 1H), 7,25-7,19 (м, 4H), 6,68 (с, 1H), 6,62 (д, 2H, J=8,4 Гц), 5,49 (дд, 2H, J=5,6, 10,0 Гц), 4,73 (каж. т, 2H, J=10,8 Гц), 4,54 (дд, 1H, J=3,2, 10,4 Гц), 4,40 (дд,1H, J=3,2, 10,4 Гц), 4,29-4,23 (м, 4H), 3,91-3,85 (м, 7H), 3,80-3,71 (м, 2H), 3,70-3,61 (м, 2H), 3,38-3,32 (м, 1H), 3,12-3,01 (м, 1H), 2,50-2,69 (м, 1H), 2,40 (кв., 2H, J=5,6 Гц), 1,50-1,43 (м, 1H), 0,99-0,71 (м, 6H), 0,54-0,59 (м, 2H), 0,00 (с, 18H) мд.

(c) (S)-2-(4-Аминофенил)-8-(3-(((S)-2-циклопропил-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-5(11aH)-он (15)

SEM дилактам 14 (0,66 г, 0,69 ммоль) растворяли в ТГФ (23 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере аргона. Раствор Супер-Гидрида® (1,7 мл, 1M в ТГФ) добавляли по каплям в течение 5 минут, в то же время регистрируя температуру. Через 20 минут отбирали небольшой образец и промывали водой для ЖХ/МС анализа. Добавляли воду (50 мл) и холодную баню удаляли. Органический слой экстрагировали, и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (60 мл). Объединенные водные слои промывали CH_2Cl_2/MeOH (90/10 об/об) (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили $MgSO_4$, отфильтровывали и растворитель удаляли in vacuo. Неочищенный продукт растворяли в MeOH (48 мл), CH_2Cl_2 (18 мл) и воде (6 мл) и добавляли достаточное количество силикагеля с получением густой суспензии. Через 5 дней перемешивания, суспензию отфильтровывали через воронку из спеченного стекла и промывали CH_2Cl_2/MeOH (9:1) (~ 200 мл) до прекращения элюирования продукта. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2×70 мл), сушили $MgSO_4$, отфильтровывали, и растворитель удаляли in vacuo. Очисткой посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100% $CHCl_3$ до 96/4 об/об $CHCl_3$/MeOH) получали продукт 15 в виде

твердого вещества желтого цвета (302 мг, 66%). Способ 1, ЖХ/МС (2,42 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 660,74 ($[M+H]^+$, 30). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,86 (д, 1Н, J=3,6 Гц), 7,78 (д, 1Н, J=3,6 Гц), 7,58-7,44 (м, 3Н), 7,34-7,20 (м, 3Н), 6,88-6,66 (м, 4Н), 4,35-4,15 (м, 6Н), 3,95-3,75 (м, 7Н), 3,39-3,22 (м, 1Н), 3,14-3,04 (м, 1Н), 2,93-2,85 (м, 1Н), 2,46-2,36 (м, 2Н), 1,49-1,41 (м, 1Н), 0,80-0,72 (м, 2Н), 0,58-0,51 (каж. с, 2Н) мд.

(d) Аллил-((2S)-1-(((2S)-1-((4-(8-(3-((2-циклопропил-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-2-ил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (16)

В дегазируемой круглодонной колбе, заполненной аргоном, HO-Ala-Val-alloc (149,6 мг, 0,549 ммоль) и EEDQ (135,8 мг, 0,549 ммоль) растворяли в смеси 9:1 безводный CH_2Cl_2/MeOH (5 мл). Колбу обертывали алюминиевой фольгой и реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 1 часа перед добавлением исходного вещества 15 (302 мг, 0,457 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение дополнительных 40 часов при комнатной температуре перед удалением летучих веществ удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении (реакция сопровождалась ЖХ/МС, ВУ исходного вещества 2,32 мин, ($ЭР^+$ 660,29 ($[M+H]^+$, 100)). Неочищенный продукт непосредственно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100% $CHCl_3$ до 90/10 об/об $CHCl_3$/MeOH) с получением чистого продукта (16) с 42% выходом (174 мг). Сапособ 2 ЖХ/МС (2,70 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 914,73 ($[M+H]^+$, 60), 660,43 (60), 184,31 (100)).

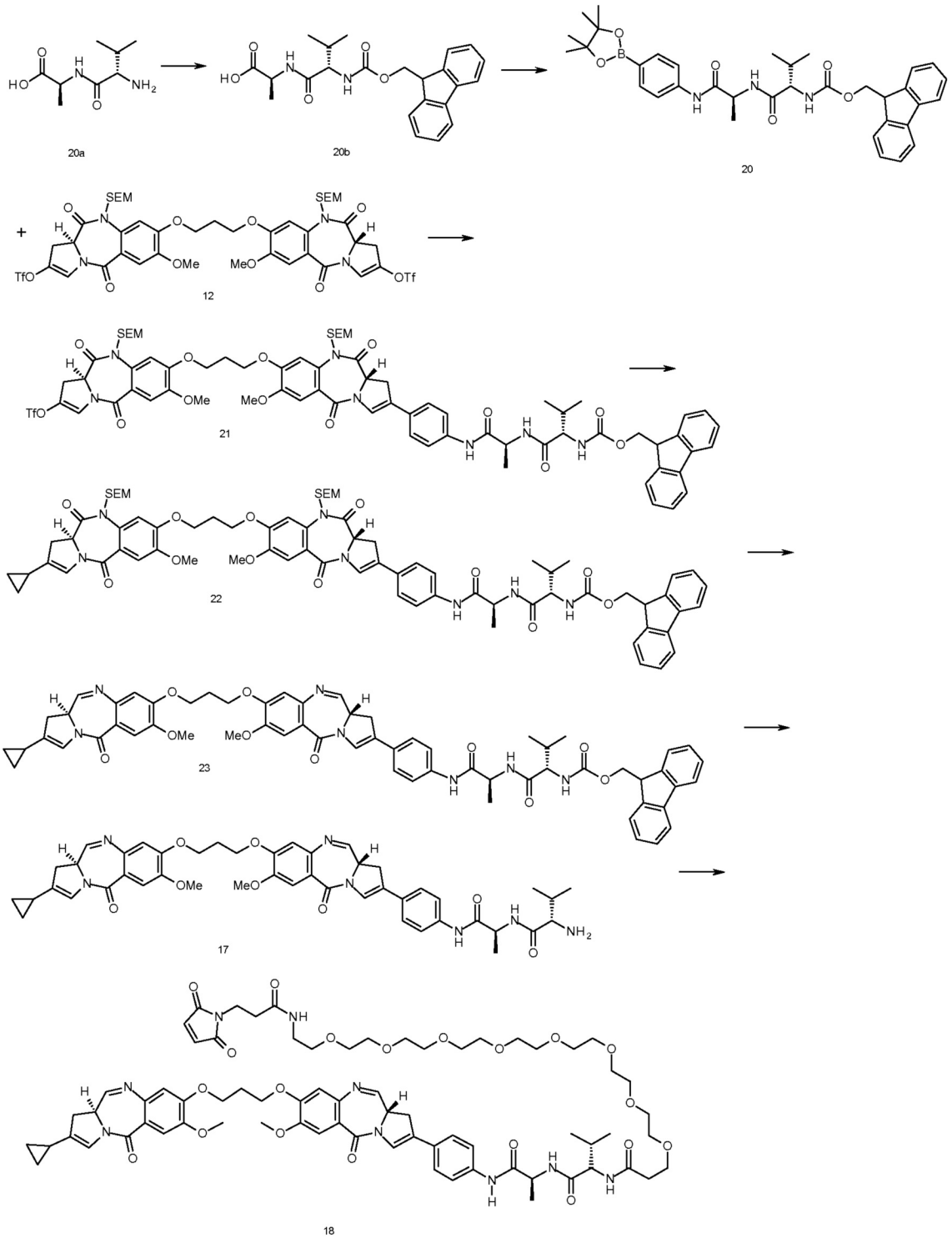
(e) (2S)-2-амино-N-((2S)-1-((4-(8-(3-((2-циклопропил-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-2-ил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-метилбутанамид(17)

Исходное вещество 16 (170 мг, 0,185 ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (5 мл) в круглодонной колбе, заполненной аргоном, перед добавлением пирролидина (41 мкл, 0,21 ммоль). Колбу продували/перезаполняли три раза аргоном перед добавлением Pd(PPh_3)$_4$ (14 мг, 0,084 ммоль) и операцию продувки повторяли. Через 1 час, наблюдали полное потебление исходного вещества (реакция сопровождалась ЖХ/МС) и Et_2O (50 мл) добавляли к реакционной смеси, перемешивание которой обеспечивали до высвобождения всего продукта из раствора. Твердое вещество отфильтровывали через воронку из спеченного стекла и дважды промывали Et_2O (2×25 мл). Сборную колбу заменяли и выделенное твердое вещество растворяли в $CHCl_3$ (100 мл или до тех пор, пока весь продукт не проходил через воронку из спеченного стекла). Летучие вещества затем удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 17, который непосредственно использовали на следующей стадии (168 мг). ЖХ/МС метод 2 (2,70 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 830,27 ($[M+H]^+$, 50), 660,13 (80), 171,15 (100)).

(f) N-((R)-1-(((S)-1-((4-((S)-8-(3-(((S)-2-циклопропил-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-2-ил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-1-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил) пропанамидо)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагептакозан-27-амид(18 или DL1)

Исходное вещество 17 (154 мг, 0,185 ммоль) и EDCI.HCl (110 мг, 0,185 ммоль) солюбилизировали в безводном CH_2Cl_2 (5 мл) в круглодонной колбе, продутой и заполненной аргоном. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа перед добавлением PEG_8-малеимида (35,6 мг, 0,185 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 16 часов (или до завершения реакции, с регистрацией по ЖХ/МС). Реакционный раствор разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл) и органические вещества промывали H_2O (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл) перед осушкой $MgSO_4$, отфильтровывали и растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка хроматографией на колонке с силикагелем (100% $CHCl_3$ до 85/15 об/об $CHCl_3$/MeOH) давала желательный продукт (135 мг), однако наблюдали оставшиеся следы непрореагировавшего PEG_8-малеимида (посредством ЖХ/МС, 2,21 мин, метод 2). С помощью автоматизированной обращено-фазовой хроматографии на силикагеле (H_2O/CH_3CN) (см. общую информацию по условиям) успешно удаляли примесь, получая чистый конечный продукт (18, 37 мг чистого продукта, исходя из 110 мг, 33%). Суммарный выход = 17%. Метод 2 ЖХ/МС (2,58 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1404,03 ($[M+H]^+$, 20), 702,63 (100)). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,91 (т, J=3,5 Гц, 1Н), 7,80 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,69 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,54-7,50 (м, 2Н), 7,45 (с, 1Н), 7,39-7,31 (м, 2Н), 6,87 (д, J=10,5 Гц, 2Н), 6,76 (с, 1Н), 6,72-6,68 (м, 2Н), 4,74-4,62 (м, 1Н), 4,45-4,17 (м, 7Н), 3,95 (с, 3Н), 3,94 (с, 3Н), 3,67-3,58 (м, 34Н), 3,54 (м, 2Н), 3,42 (дд, J=10,2, 5,2 Гц, 2Н), 3,16-3,07 (м, 1Н), 2,92 (дд, J= 16,1, 4,1 Гц, 1Н), 2,62-2,49 (м, 4Н), 2,48-2,39 (м, 2Н), 2,37-2,25 (м, 1Н), 1,92 (с, 1Н), 1,52-1,44 (м, 3Н), 1,10-0,93 (м, 6Н), 0,79 (дд, J=9,2, 5,3 Гц, 2Н), 0,57 (дд, J=9,2, 5,3 Гц, 2Н), NH не наблюдали.

С. Синтез Лекарственное средство-Линкер DL1 (Путь 2)



(a) (R)-2-((R)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-метилбутанамидо) пропановая кислота (20b)

HO-Ala-Val-H 20a (350 мг, 1,86 ммоль) и Na_2CO_3 (493 мг, 4,65 ммоль) растворяли в дистиллированной H_2O (15 мл) и смесь охлаждали до 0°C перед добавлением диоксана (15 мл) (происходило частичное осаждение соли аминокислоты). Раствор Fmoc-Cl (504 мг, 1,95 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании в течение 10 минут. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов перед удалением бани со льдом, и перемешивание поддерживали в течение 16

часов. Растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении, и остаток растворяли в воде (150 мл). pH доводили от 9 до 2 1N HCl и водный слой впоследствии экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили $MgSO_4$, отфильтровывали и летучие вещества удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением чистого HO-Ala-Val-Fmoc 20b (746 мг, 97% выход). ЖХ/МС 2,85 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 410,60; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,79 (д, J=7,77 Гц, 2H), 7,60(д, J=7,77 Гц, 2H), 7,43(д, J=7,5 Гц, 2H), 7,34 (д, J=7,5 Гц, 2H), 6,30 (шс, 1H), 5,30 (шс, 1H), 4,71-7,56 (м, 1H), 4,54-4,36 (м, 2H), 4,08-3,91 (м, 1H), 2,21-2,07 (м, 1H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,06-0,90 (м, 6H).

(b) (9H-флуорен-9-ил)метил ((S)-3-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)пропан-2-ил)амино)бутан-2-ил)карбамат (20)

Пинаколиновый сложный эфир 4-Аминофенилбороновой кислоты (146,9 мг, 0,67 ммоль) добавляли к раствору HO-Ala-Val-Fmoc 20b (330 мг, 0,8 ммоль), DCC (166 мг, 0,8 ммоль) и DMAP (5 мг, кат.) в безводном ДХМ (8 мл), предварительно перемешиваемому в течение 30 минут при комнатной температуре в колбе, продутой аргоном. Реакционная смесь затем перемешивалась при комнатной температуре в течение ночи. Реакция сопровождалась ЖХМС и ТСХ. Реакционную смес разбавляли CH_2Cl_2 и органические вещества промывали H_2O и насыщенным раствором хлорида натрия перед осушкой $MgSO_4$, отфильтровывали, и растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Неочищенный продукт was dryloaded on a silicagel chromatography column (Гексан/EtOAc, 6:4), и чистый продукт 20 выделяли в виде твердого вещества белого цвета с 88% выходом (360 мг).

(c) 8-(3-((2-(4-((S)-2-((S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)фенил)-7-метокси-5,11-диоксо-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-5,11-диоксо-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-2-ил трифторметансульфонат (21)

Бис-трифлат 12 (2,03 г, 1,81 ммоль), пинаколиновый сложный эфир бороновой кислоты (1 г, 1,63 ммоль) и Na_2CO_3 (881 мг, 8,31 ммоль) растворяли в смеси толуол/MeOH/H_2O, 2:1:1 (40 мл). Реакционную колбу продували и заполняли аргоном три раза перед добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (41 мг, 0,035 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 30°C в течение ночи. Растворители удаляли при пониженном давлении, и остаток отбирали в H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили $MgSO_4$, отфильтровывали, и летучие вещества удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (Гексан/EtOAc, 8:2 to 25:75) с получением чистого 21 с 33% выходом (885 мг). ЖХ/МС 3,85 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1452,90; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,78-7,16 (м, 17H), 7,13 (с, 1H), 6,51-6,24 (м, 1H), 5,51 (дд, J=10,0, 5,1 Гц, 2H), 5,36-5,11 (м, 1H), 4,74 (дд,J=10,1, 4,4 Гц, 2H), 4,70-4,53 (м, 2H), 4,47 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,37 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,27 (м, 4H), 4,20-4,14 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,77 (ддд, J=16,7, 9,0, 6,4 Гц, 3H), 3,71-3,61 (м, 2H), 3,24-2,91 (м, 3H), 2,55-2,33 (м, 2H), 2,22-2,07 (м, 1H), 1,52-1,37 (м, 3H), 1,04-0,86 (м, 10H), 0,00 (с, 18H).

(d) (9H-флуорен-9-ил)метил((2S)-1-(((2S)-1-((4-(8-(3-((2-циклопропил-7-метокси-5,11-

диоксо-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-5,11-диоксо-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-2-ил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (22)

Трифениларсин (42 мг, 0,137 ммоль) добавляли к смеси PBD-трифлата 21 (250 мг, 0,172 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (73,9 мг, 0,86 ммоль), оксида серебра (159 мг, 0,688 ммоль) и ортофосфата калия (438 мг, 2,06 ммоль) в безводном диоксане (10 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь продували аргоном 3 раза и добавляли хлорид бис(бензонитрил)палладия(II) (13,2 мг, 0,034 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном еще 3 раза перед нагревом до 75°C и перемешиванием в течение 10 минут. Реакционную смесь отфильтровывали через подложку с целитом, которую впоследствии промывали этилацетатом. Растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Полученный в результате остаток подвергали флэш-колоночной хроматографии (силикагель; 1% метанол/хлороформ). Чистые фракции собирали и объединяли, и избыточный элюент удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением желательного продукта 22 (132 мг, 50% выход). ЖХ/МС 3,83 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1345,91; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88-7,14 (м, 17H), 6,69 (с, 1H), 6,45-6,25 (м, 1H), 5,57-5,41 (м, 2H), 5,34-5,14 (м, 1H), 4,78-4,67 (м, 2H), 4,62-4,55 (м, 1H), 4,50-4,45 (м, 2H), 4,51-4,44 (м, 1H), 4,31-4,21 (м, 4H), 4,16 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,82-3,71 (м, 2H), 3,66 (м, 3H), 3,40-3,28 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 2,70-2,57 (м, 1H), 2,47-2,36 (м, 2H), 2,15 (м, 1H), 1,51-1,40 (м, 3H), 1,03-0,87 (м, 11H), 0,77-0,71 (м, 2H), 0,60-0,54 (м, 2H), 0,00 (т, J=3,0 Гц, 18H).

(e) (9H-флуорен-9-ил)метил((2S)-1-(((2S)-1-((4-(8-(3-((2-циклопропил-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-2-ил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (23)

Раствор Супер-Гидрида® (0,5 мл, 1M в ТГФ) добавляли по каплям к раствору SEM дилактама 22 (265 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере аргона. Добавление завершали через 5 минут, чтобы поддерживать постоянную внутреннюю температуру реакционной смеси. Через 20 минут, аликвоту гасили водой вод для ЖХ/МС анализа, который показал, что реакция завершилась. Воду (20 мл) добавляли к реакционной смеси, и холодную баню удаляли. Органический слой экстрагировали EtOAc (3×30 мл), и объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили $MgSO_4$, отфильтровывали, и растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в MeOH (12 мл), CH_2Cl_2 (6 мл), воде (2 мл) и добавляли достаточное количество силикагеля для образования густой перемешиваемой суспензии. Через 5 дней, суспензию отфильтровывали через воронку из спеченного стекла и промывали CH_2Cl_2/MeOH (9:1) (200 мл) до завершения элюирования продукта. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2×70 мл), сушили $MgSO_4$, отфильтровывали, и растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Очисткой посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100% $CHCl_3$ до 96% $CHCl_3$/4% MeOH) получали продукт 23 в виде твердого вещества желтого цвета (162 мг, 78%). ЖХ/МС 3,02 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1052,37.

(f) (2S)-2-амино-N-((2S)-1-((4-(8-(3-((2-циклопропил-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-5-оксо-5,11a-

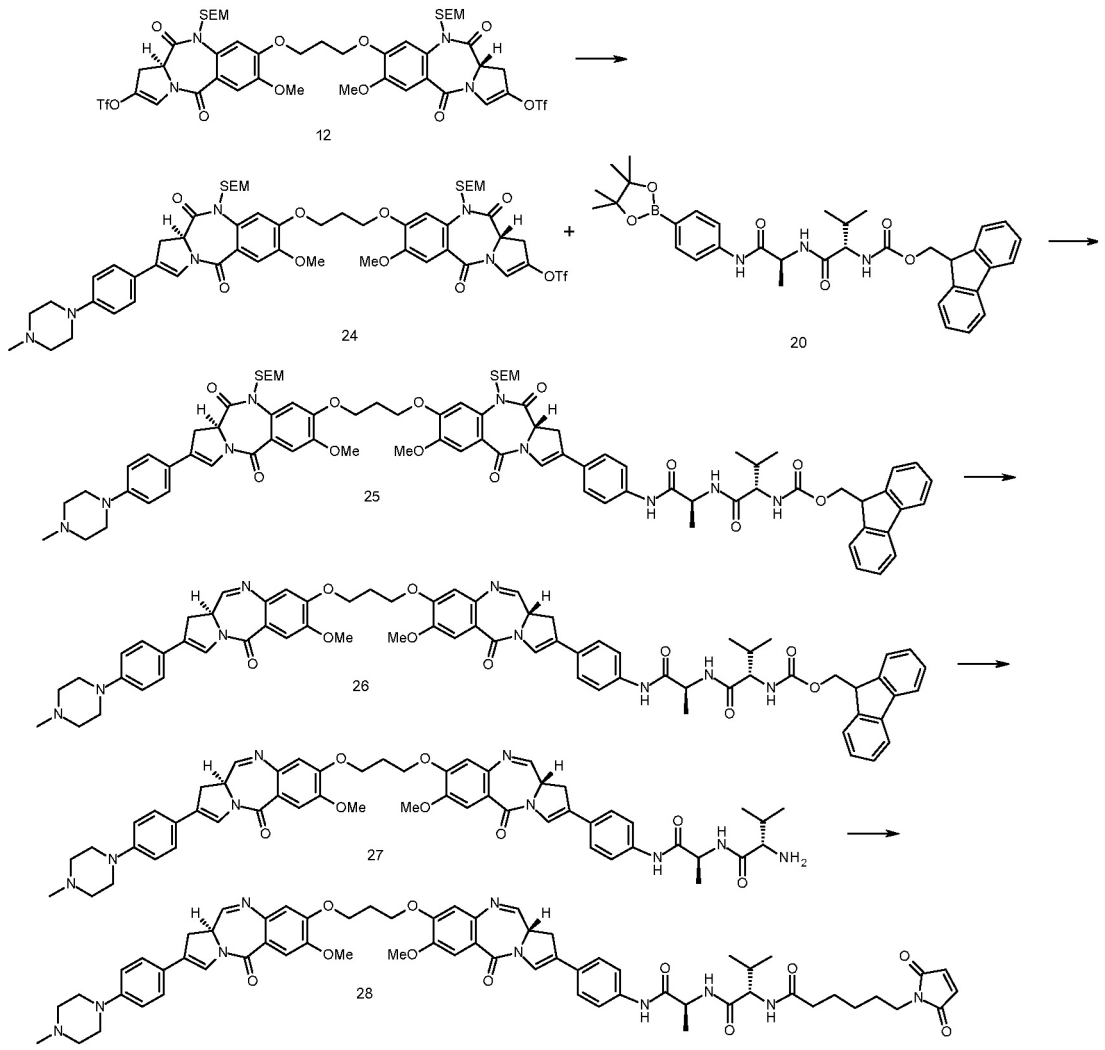
дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-2-ил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-метилбутанамид (17)

Добавляли избыточный пиперидин (0,2 мл, 2 ммоль) к раствору SEM-дилактама 23 (76 мг, 0,073 ммоль) в ДМФА (1 мл). Смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 20 мин, после чего реакция проходила полностью (по данным регистрации посредством ЖХ/МС). Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (75 мл) и органическую фазу промывали H_2O (3×75 мл) до полного удаления пиперидина. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и избыточный растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 17, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. ЖХ/МС 2,32 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 830,00.

(g) N-((2S)-1-(((2S)-1-((4-(8-(3-((2-циклопропил-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-2-ил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-1-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил) пропанамидо)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагептакозан-27-амид (18 или DL 1)

EDCI гидрохлорид (14 мг, 0,0732 ммоль) добавляли к суспензии Малеимид-PEG_8-кислоты (43,4 мг, 0,0732 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре перед добавлением ПБД 17 (60,7 мг, 0,0732 ммоль). Перемешивание поддерживали до полного завершения реакции (обычно 5 часов). Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 иорганическую фазу промывали H_2O и насыщенным раствором хлорида натрия перед осушкой над $MgSO_4$, отфильтровывали и избыточный растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Продукт очищали посредством тщательной хроматографии на силикагеле (медленное элюирование, начиная с 100% $CHCl_3$ до 9:1 $CHCl_3$/MeOH) с последующей обращено-фазовой хроматографии для удаления непрореагировавшей малеимид-PEG_8-кислоты. Продукт 18(DL1) выделяли с выходом 17,6% (21,8 мг). ЖХ/МС 2,57 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1405,30; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,91 (т, J=3,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 6,87 (д, J=10,5 Гц, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,72-6,68 (м, 2H), 4,74-4,62 (м, 1H), 4,45-4,17 (м, 7H), 3,95 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,67-3,58 (м, 34H), 3,54 (м, 2H), 3,42 (дд, J=10,2, 5,2 Гц, 2H), 3,16-3,07 (м, 1H), 2,92 (дд, J=16,1, 4,1 Гц, 1H), 2,62-2,49 (м, 4H), 2,48-2,39 (м, 2H), 2,37-2,25 (м, 1H), 1,92 (с, 1H), 1,52-1,44 (м, 3H), 1,10-0,93 (м, 6H), 0,79 (дд,J=9,2, 5,3 Гц, 2H), 0,57 (дд, J=9,2, 5,3 Гц, 2H), NH не наблюдали.

D. Синтез Лекарственное средство-Линкер DL2 (Путь 1)



(a) (S)-7-метокси-8-(3-(((S)-7-метокси-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-5,11-диоксо-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-8-ил)окси)пропокси)-5,11-диоксо-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-2-ил трифторметансульфонат (24)

$Pd(PPh_3)_4$ (20,6 мг, 0,018 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси бис-енольного трифлата 12 (500 мг, 0,44 ммоль), N-метилпиперазинборонового сложного эфира (100 мг, 0,4 ммоль), Na_2CO_3 (218 мг, 2,05 ммоль), MeOH (2,5 мл), толуола (5 мл) и воды (2,5 мл). Реакционная смесь перемешивалась при 30°C в атмосфере азота в течение 24 часов, после чего весь бороновый сложный эфир потреблялся. Реакционную смесь затем упаривали досуха перед тем, как остаток отбирали в EtOAc (100 мл) и промывали H_2O (2×50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очисткой посредством флэш-хроматографии (градиентное элюирование: 80:20 об/об Гексан/EtOAc до 60:40 об/об Гексан/EtOAc) получали продукт 24 в виде желтоватой пены (122,6 мг, 25%).

ЖХ/МС 3,15 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1144 ($[M+H]^+$, 20%).

(b) (9H-флуорен-9-ил)метил ((S)-1-(((S)-1-((4-((S)-7-метокси-8-(3-(((S)-7-метокси-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-5,11-диоксо-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-

5,10,11,11a-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-8-ил)окси)пропокси)-5,11-диоксо-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-2-ил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (25)

PBD-трифлат 24 (359 мг, 0,314 ммоль), пинаколиновый сложный эфир бороновой кислоты 20 (250 мг, 0,408 ммоль) и триэтиламин (0,35 мл, 2,51 ммоль) растворяли в смеси толуол/MeOH/H_2O, 2:1:1 (3 мл). Реактор для микроволновой обработки продували и заполненн аргоном три раза перед добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (21,7 мг, 0,018 ммоль), и реакционную смесь помещали в микроволновую печь при 80°C на 10 минут. Далее, добавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и органические фракции промывали водой (2×50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл) перед осушкой над $MgSO_4$, отфильтровывали, и летучие вещества удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($CHCl_3$/MeOH, 100% до 9:1) с получением чистого 25 (200 мг, 43% выход). ЖХ/МС 3,27 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1478 ($[M+H]^+$, 100%).

(c) (9H-флуорен-9-ил)метил-((S)-1-(((S)-1-((4-((S)-7-метокси-8-(3-(((S)-7-метокси-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-8-ил)окси)пропокси)-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-2-ил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (26)

Раствор Супер-Гидрида® (0,34 мл, 1M в ТГФ) добавляли по каплям к раствору SEM-дилактама 25 (200 мг, 0,135 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C в атмосфере аргона. Добавление проводили в течение 5 минут, чтобы поддерживать постоянной внутреннюю температуру реакционной смеси. Через 20 минут, аликвоту гасили водой для ЖХ/МС анализа, который показал завершение реакции. Воду (20 мл) добавляли к реакционной смеси и холодную баню удаляли. Органический слой экстрагировали with EtOAc (3×30 мл) и объединенные органические вещества промывали насыщенн раствор хлорида натрия (50 мл), сушили $MgSO_4$, отфильтровывали и растворител удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в MeOH (6 мл), CH_2Cl_2 (3 мл), воде (1 мл), и добавляли достаточное количество силикагеля для образования густой перемешиваемой суспензии. Через 5 дней, суспензию отфильтровывали через воронку из спеченного стекла и промывали CH_2Cl_2/MeOH (9:1) (100 мл) до полного элюирования продукта. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2×50 мл), сушили $MgSO_4$, отфильтровывали, и растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Очисткой посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100% $CHCl_3$ до 96% $CHCl_3$/ 4% MeOH) получали продукт 26 в виде твердого вещества желтого цвета (100 мг, 63%). ЖХ/МС 2,67 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1186 ($[M+H]^+$, 5%).

(d) (S)-2-амино-N-((S)-1-((4-((R)-7-метокси-8-(3-(((R)-7-метокси-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-8-ил)окси)пропокси)-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-2-ил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-метилбутанамид (27)

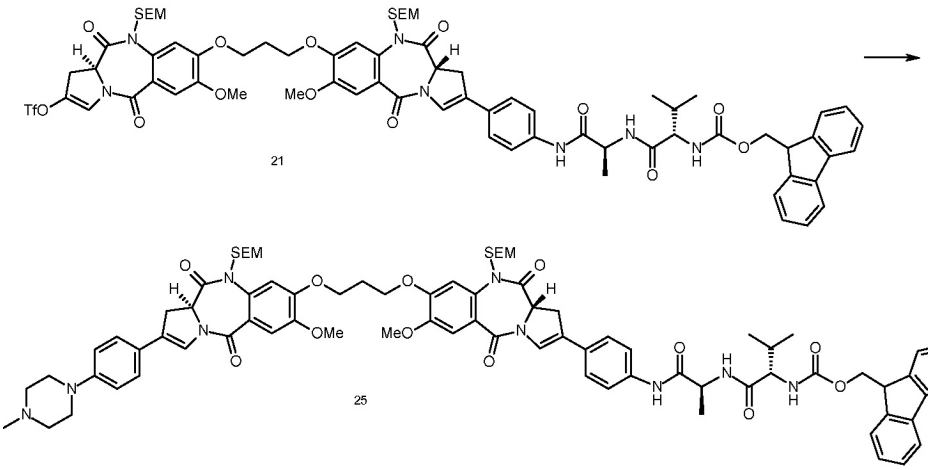
Избыточный пиперидин добавляли (0,1 мл, 1 ммоль) к раствору ПБД 26 (36,4 мг, 0,03 ммоль) в ДМФА (0,9 мл). Смесь перемешивалась при комнатной температуре в

течение 20 мин, после чего реакция проходила полностью (по данным регистрации ЖХ/МС). Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл), и органическую фазу промывали H_2O (3×50 мл) до полного удаления пиперидина. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали, и избыточный растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 27, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. ЖХ/МС 2,20 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 964 ($[M+H]^+$, 5%).

(e) 6-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-N-((S)-1-(((S)-1-((4-((S)-7-метокси-8-(3-(((S)-7-метокси-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-8-ил)окси)пропокси)-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-2-ил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)гексанамид (28 или DL 2).

EDCI гидрохлорид (4,7 мг, 0,03 ммоль) добавляли к суспензии 6-малеимидогексановой кислоты (6,5 мг, 0,03 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (3 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре перед добавлением ПБД 27 (34 мг, неочищенного). Перемешивание поддерживали до полного завершения реакции (6 часов). Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и органическую фазу промывали H_2O и насыщенным раствором хлорида натрия перед осушкой над $MgSO_4$, отфильтровывали, и избыточный растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Продукт очищали посреством тщательной хроматографии на силикагеле (медленное элюирование, начиная с 100% $CHCl_3$ до 9:1 $CHCl_3$/MeOH) с последующей обращенно-фазовой хроматографией для удаления непрореагировавшей малеимид-PEG_8-кислоты. Продукт 28 выделяли с выходом 41% в две стадии (14,6 мг). ЖХ/МС 2,40 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1157 ($[M+H]^+$, 5%)

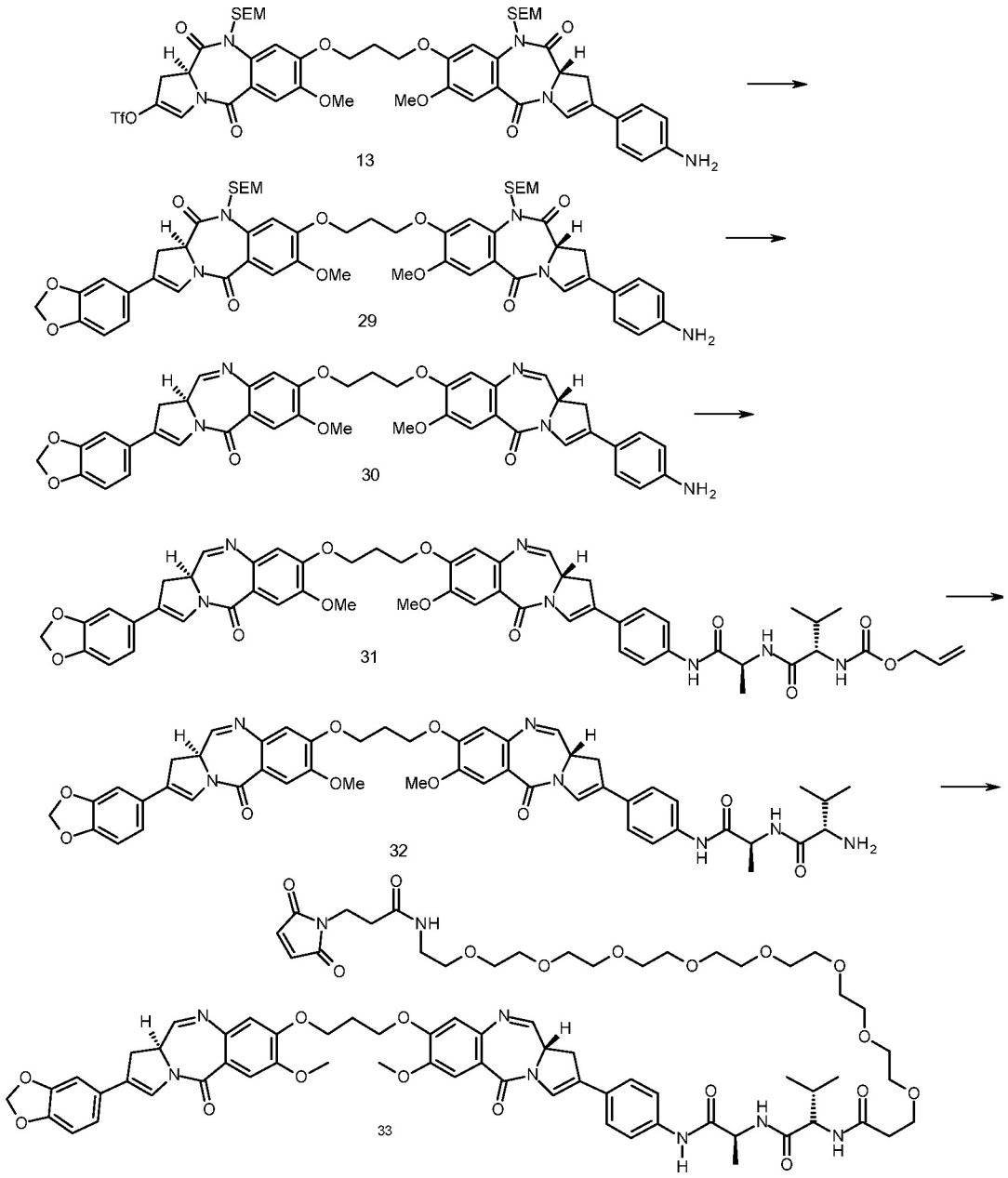
E. Синтез Лекарственное средство-Линкер DL2 (Путь 2)



PBD-трифлат 21 (469 мг, 0,323 ммоль), пинаколиновый сложный эфир бороновой кислоты (146,5 мг, 0,484 ммоль) и Na_2CO_3 (157 мг, 1,48 ммоль) растворяли в смеси толуол/MeOH/H_2O, 2:1:1 (10 мл). Реакционную колбу продували аргоном три раза перед добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (7,41 мг, 0,0064 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 30°C в течение ночи. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток отбирали в H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50

мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили $MgSO_4$, отфильтровывали, и летучие вещества удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($CHCl_3$ 100% до $CHCl_3$/MeOH 95%:5%) с получением чистого 25 с 33% выходом (885 мг). ЖХ/МС 3,27 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1478 ($[M+H]^+$, 100%).

F. Синтез Лекарственное средство-Линкер DL3(Путь 1)



(a) (S)-2-(4-Аминофенил)-8-(3-(((S)-2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-7-метокси-5,11-диоксо-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-5,11(10H,11aH)-дион (29)

3,4-(Метилендиокси)фенилбороновую кислоту (356 мг, 2,1 ммоль, 1,3 эквив.), ТЭА

(1,8 мл, 12,9 ммоль, 8 эквив.) и трифлат/анилин 13 (1,75 г, 1,7 ммоль, 1 эквив.) растворяли в смеси этанола (7 мл), толуола (13 мл) и воды (2 мл) под атмосферой Ar. Реакционную смесь вакуумировали и продували Ar 3 раза, перед добавлением тетракис (трифенилфосфин)палладия(0) (114 мг, 0,1 ммоль, 0,06 эквив.). Колбу снова вакуумировали и продували Ar 3 раза и нагревали в микроволновой печи при 80°C в течение 8 минут с 30 секундным временем предварительного перемешивания. Анализ посредством ТСХ (80:20 об/об этилацетат/гексан) показал полное потребление исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой сушили $MgSO_4$, отфильтровывали и растворитель удаляли in vacuo. Очисткой посредством колоночной хроматографии на силикагеле (60:40 до 20:80 об/об гексан/этилацетат) получали продукт 29 в виде твердого вещества желтого цвета (1,21 г, 71%). ЖХ/МС (3,92 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1032,44 ($[M+H]^+$, 100).

(b) (S)-2-(4-Аминофенил)-8-(3-(((S)-2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-5(11aH)-он (30)

SEM дилактам 29 (0,25 г, 0,24 ммоль, 1 эквив.) растворяли в ТГФ (8 мл) и охлаждали до -78°C под атмосферой Ar. Супер-Гидрид® (0,6 мл, 1M в ТГФ, 2,5 эквив.) добавляли по каплям в течение 5 минут при регистрации температуры. Через 20 минут отбирали небольшой образец и обрабатывали для ЖХМС-анализа. Добавляли воду (50 мл), холодную баню удаляли, и раствор промывали этилацетатом (50 мл). Органический слой экстрагировали и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили $MgSO_4$, отфильтровывали и растворитель удаляли in vacuo. Неочищенный продукт растворяли в EtOH (15 мл), CH_2Cl_2 (7,5 мл) и воде (2,5 мл) и добавляли достаточное количество силикагеля, до образования густой суспензии. Через 5 дней перемешивания, ее отфильтровывали через воронку из спеченного стекла и промывали CH_2Cl_2/MeOH (9:1) (100 мл) до прекращения элюирования продукта. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2×50 мл), сушили $MgSO_4$, отфильтровывали, и растворитель удаляли in vacuo. Очисткой посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($CHCl_3$ с градиентом от 1% до 4% MeOH) получали продукт 30 в виде твердого вещества желтого цвета (94 мг, 53%). ЖХ/МС (2,53 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 739,64 ($[M]^+$, 70).

(c) Аллил ((S)-1-(((S)-1-((4-((S)-8-(3-(((S)-2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-2-ил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (31)

Под атмосферой Ar, Аланин-Валин-Alloc (180 мг, 0,66 ммоль, 1,2 эквив.) перемешивали с EEDQ (163 мг, 0,66 ммоль, 1,2 эквив.) в безводном CH_2Cl_2 (21 мл) и метаноле (1 мл) в течение 1 часа. ПБД 30 (407 мг, 0,55 ммоль, 1 эквив.) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (21 мл) и метаноле (1 мл) и добавляли к реакционной смеси. ЖХ/МС через 5 дней перемешивания при комнатной температуре показала образование основного количества продукта. Растворитель удаляли in vacuo перед очисткой посредством колоночной хроматографии (CH_2Cl_2 с градиентом от 1% до 6% MeOH) с получением продукта 31 в виде твердого вещества желтого цвета (184 мг, 34%). ЖХ/МС (2,95 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 994,95 ($[M+H]^+$, 60).

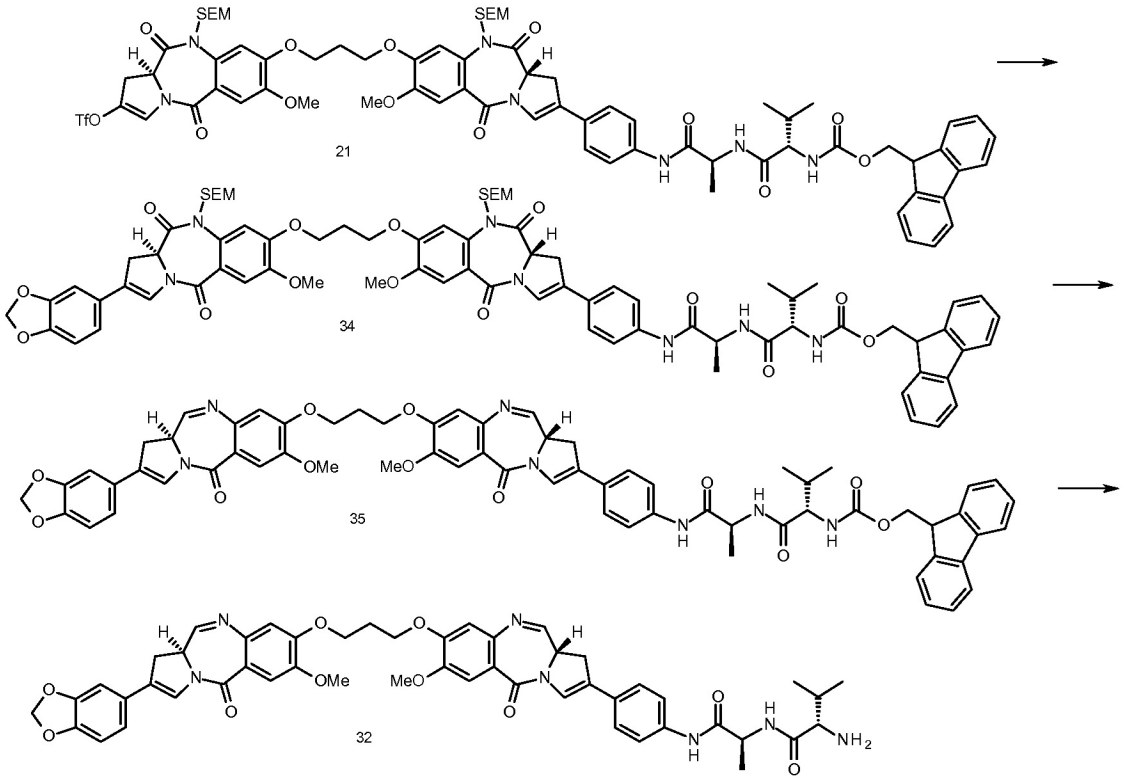
(d) (S)-2-Амино-N-((S)-1-((4-((S)-8-(3-(((S)-2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-2-ил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-метилбутанамид (32)

Имин 31 (100 мг, 0,1 ммоль, 1 эквив.) растворяли в безводном ДХМ (10 мл) (с помощью одной капли метанола, чтобы помочь растворению) под атмосферой Ar. Пирролидин (30 мкл, 0,15 ммоль, 1,5 эквив.) добавляли по каплям перед вакуумированием колбы, и продували Ar три раза. $Pd(PPh_3)_4$ (7 мг, 6 мкмоль, 0,06 эквив.) добавляли, и колбу вакуумировали и продували Ar три раза. ЖХ/МС анализ через 1 час показал образование продукта и полное отсутствие исходного вещества. Et_2O (60 мл) добавляли к реакционной смеси, и ее оставляли перемешиваться до выхода всего продукта из раствора. Осадок отфильтровывали через воронку из спеченного стекла и дважды промывали Et_2O (2×20 мл). Приемную колбу заменяли и выделеное твердое вещество растворяли и промывали через пористый фильтр с использованием $CHCl_3$ (100 мл). Растворитель удаляли in vacuo с получением неочищенного продукта 32 в виде твердого вещества желтого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ/МС (1,14 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 910,40 ($[M+H]^+$, 67).

(e) N-((S)-1-(((S)-1-((4-((S)-8-(3-(((S)-2-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-2-ил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-1-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагептакозан-27-амид (33 или DL 3)

Имин 32 (92 мг, 0,1 ммоль, 1,1 эквив.) растворяли в $CHCl_3$ (6 мл) с одной каплей безводного MeOH, чтобы помочь растворению. Добавляли малеимид-PEG_8-кислоту (53 мг, 0,09 ммоль, 1 эквив.) с последующим добавлением EEDQ (33 мг, 0,14 ммоль, 1,5 эквив.). Смесь оставляли интенсивно перемешиваться при комнатной температуре под Ar в течение 4 дней пока ЖХ/МС анализ не показал образование основного количества продукта. Растворитель удаляли in vacuo, и неочищенный продукт частично очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($CHCl_3$ с градиентом от 1% до 10% MeOH г), получая на выходе 33 (81 мг). Вещество дополнительно очищали посредством прпаративной ВЭЖХ с получением 33 в виде твердого вещества желтого цвета (26,3 мг, 18%). Быстрый анализ с муравьиной кислотой: ЖХ/МС (1,39 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1485,00 ($[M+H]^+$, 64).

G. Синтез Лекарственное средство-Линкер DL3 (Путь 2)



(a) 9H-Флуорен-9-ил)метил ((S)-1-(((S)-1-((4-((S)-8-(3-(((S)-2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-7-метокси-5,11-диоксо-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-5,11-диоксо-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-2-ил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (34)

Трифлат 21 (0,5 г, 0,35 ммоль, 1 эквив.), 3,4-(метилендиокси)фенилбороновую кислоту (75 мг, 0,45 ммоль, 1,3 эквив.) и Na_2CO_3 (0,17 г, 1,6 ммоль, 4,5 эквив.) растворяли в толуоле (11 мл), EtOH (5,5 мл) и воде (5,5 мл) под атмосферой Ar. Колбу вакуумировали и продували Ar три раза. Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (24 мг, 0,02 ммоль, 0,06 эквив.) и колбу снова вакуумировали и продували Ar три раза. Реакционную смесь нагревали до 30°C и оставляли перемешиваться в течение ночи. Анализ посредством ЖХ/МС показал полное отсутствие исходного вещества. Растворитель удаляли in vacuo, и остаток растворяли в воде (60 мл) перед промывкой этилацетатом (60 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили $MgSO_4$, отфильтровывали, и растворитель удаляли in vacuo. Очисткой посредством колоночной хроматографии (50:50 до 25:75 об/об гексан/ этилацетат) получали продукт 34 в виде твердого вещества желтого цвета (310 мг, 64%). ЖХ/МС (1,44 мин ($ЭР^-$) m/z (относительная интенсивность) 1423,35 ($[M-H]^-$, 79).

(b) (9H-Флуорен-9-ил)метил ((S)-1-(((S)-1-((4-((S)-8-(3-(((S)-2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-2-ил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (35)

SEM дилактам 34 (0,31 г, 0,22 ммоль, 1 эквив.) растворяли в ТГФ (10 мл) и охлаждали до -78°C под атмосферой Ar. Супер-Гидрид® (0,5 мл, 1M в ТГФ, 2,5 эквив.) добавляли

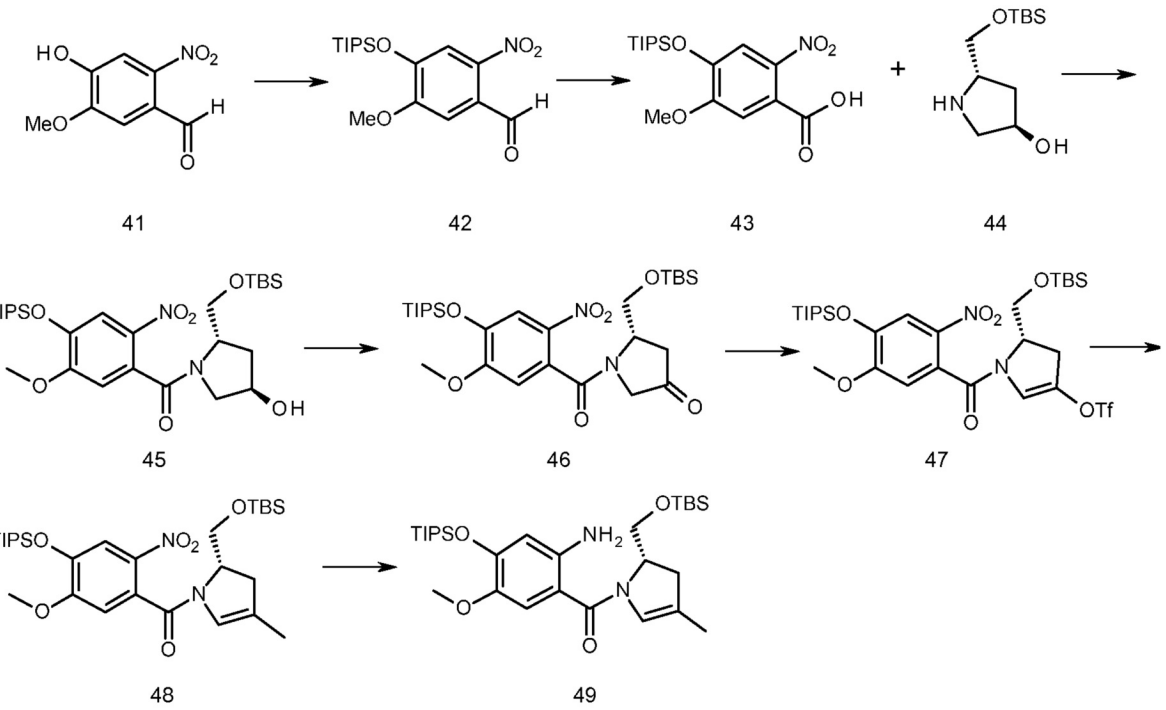
по каплям в течение 5 минут с регистрацией температуры. Через 30 минут отбирали небольшой образец и обрабатывали для ЖХ/МС анализа. Добавляли воду (50 мл), холодную баню удаляли, и раствор промывали этилацетатом (50 мл). Органический слой экстрагировали и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили $MgSO_4$, отфильтровывали и растворитель удаляли in vacuo. Неочищенный продукт растворяли в EtOH (13,2 мл), CH_2Cl_2 (6,6 мл) и воде (2,2 мл), и добавляли достаточное количество силикагеля до образования густой суспензии. Через 5 дней перемешивания, ее отфильтровывали через воронку из спеченного стекла и промывали CH_2Cl_2/MeOH (9:1) (100 мл) до прекращения элюирования продукта. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2×50 мл), сушили $MgSO_4$, отфильтровывали, и растворитель удаляли in vacuo. Очисткой посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($CHCl_3$ с градиентом от 1% до 4% MeOH) получали чистый продукт 35 в виде твердого вещества желтого цвета (185 мг, 75%). ЖХ/МС (1,70 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1132,85 ($[M+H]^+$, 60).

(c) (S)-2-Амино-N-((S)-1-((4-((S)-8-(3-(((S)-2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-8-ил)окси)пропокси)-7-метокси-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-2-ил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-метилбутанамид (32)

Имин 35 (82 мг, 0,07 ммоль, 1 эквив.) растворяли в ДМФА (1 мл) перед медленным добавлением пиперидина (0,2 мл, 2 ммоль, избыток). Этот раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 20 минут пока ЖХ/МС анализ не показал полное потребление исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл), промывали водой (50 мл × 4), сушили $MgSO_4$, отфильтровывали, и растворитель удаляли in vacuo. Продукт 33 использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. ЖХ/МС (1,15 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 910,60 ($[M+H]^+$, 58).

H. Синтез Лекарственное средство-Линкер DL5

(i) (S)-(2-амино-5-метокси-4-((триизопропилсилилсилил)окси)фенил)(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил)метанон (49)



(a) 5-метокси-2-нитро-4-((триизопропилсилилсилил)окси)бензальдегид (42)

Чистый триизопропилсилилсилилхлорид (56,4 мл, 262 ммоль) добавляли к смеси имидазола (48,7 г, 715,23 ммоль) и 4-гидрокси-5-метокси-2-нитробензальдегида 41 (47 г, 238 ммоль) (измельченным вместе). Смесь нагревали до расплавления фенола и имидазола и их перехода в раствор (100°C). Реакционная смесь перемешивалась в течение 15 минут и затем охлаждалась, при этом наблюдали образование твердого вещества на дне колбы (хлорид имидазола). Реакционную смесь разбавляли смесью 5% EtOAc/гексаны и загружали непосредственно на силикагель, и слой элюировали смесью 5% EtOAc/гексаны, с последующим элюированием смесью 10% EtOAc/гексаны (вследствие низкого избытка, очень немного непрореагировавшего TIPSCl было обнаружено в продукте). Желательный продукт элюировали 5% этилацетата в гексане. Избыточный элюент удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении, с последующей сушкой в условиях высокого вакуума с получением кристаллического чувствительного к свету твердого вещества (74,4 г, 88%). Чистота удовлетворительная по ЖХ/МС (4,22 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 353,88 ($[M+H]^+$, 100)); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,43 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 1,35-1,24 (м, 3H), 1,10 (м, 18H).

(b) 5-метокси-2-нитро-4-((триизопропилсилилсилил)окси)бензойная кислота (43)

Раствор хлорита натрия (47,3 г, 523 ммоль, 80% технически чистый) и одноосновного дигидрофосфата натрия (35,2 г, 293 ммоль) (NaH_2PO_4) в воде (800 мл) добавляли к раствору соединения 2 (74 г, 209 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) при комнатной температуре. Пероксид водорода (60% м/м, 140 мл, 2,93 моль) сразу же добавляли к интенсивно перемешиваемой двухфазной смеси. Реакционная смесь выделяла газ (кислород), исходное вещество растворялось, и температура реакционной смеси поднималась до 45°C. Через 30 минут ЖХ/МС показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали в бане со льдом, и хлористоводородную кислоту (1 М) добавляли, чтобы понизить pH до 3 (было обнаружено, что данная стадия является ненужной во многих случаях, так как pH в конце реакции уже является кислым;

рекомендовано проверять pH перед экстракцией). Реакционную смесь затем экстрагировали этилацетатом (1 л), и органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2×100 мл) и сушили над сульфатом магния. Органическую фазу отфильтровывали, и избыточный растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением продукта 43 с количественным выходом в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ/МС (3,93 мин (ЭР$^-$) m/z (относительная интенсивность) 367,74 ([M-H]$^-$, 100)); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 1,34-1,22 (м, 3H), 1,10 (м, 18H).

(c) ((2S,4R)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)(5-метокси-2-нитро-4-((триизопропилсилилсилил)окси)фенил)метанон (45)

DCC (29,2 г, 141 ммоль, 1,2 экв) добавляли к раствору кислоты 3 (43,5 г, 117,8 ммоль, 1 экв), и гидрата гидроксибензотриазола (19,8 г, 129,6 ммоль, 1,1 экв) в дихлорметане (200 мл) при 0°C. Холодную баню удаляли и реакция протекала в течение 30 минут при комнатной температуре, после чего быстро добавляли раствор (2S,4R)-2-трет-бутилдиметилсилилоксиметил-4-гидроксипирролидина 44 (30 г, 129,6 ммоль, 1,1 экв) и триэтиламина (24,66 мл, 176 ммоль, 1,5 экв) в дихлорметане (100 мл) при -10°C под аргоном (в большом масштабе, время добавления может быть сокращено посредством даже более дополнительного охлаждения реакционной смеси. Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение от 40 минут до 1 часа при регистрации ЖХ/МС и ТСХ (EtOAc). Твердые вещества удаляли фильтрацией через целит, и органическую фазу промывали холодным водным 0,1M HCl, пока измеренное значение pH не стаеовилось равным 4 или 5. Органическую фазу затем промывали водой, с последующей промывкой насыщенным водным раствором бикарбонатом натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и избыточный растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (силикагель; градиент от 40/60 этилацетат/гексан до 80/20 этилацетат/гексан). Избыток растворителяя удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением чистого продукта 45, (45,5 г чистого продукта 66%, и 17 г слегка загрязненного продукта, всего 90%).ЖХ/МС 4,43 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 582,92 ([M+H]$^+$, 100); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,40 (с, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,77 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,36 (дд, J=11,3, 4,5 Гц, 1H), 3,14-3,02 (м, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H), 2,10 (ддд, J=13,3, 8,4, 2,2 Гц, 1H), 1,36-1,19 (м, 3H), 1,15-1,05 (м, 18H), 0,91 (с, 9H), 0,17-0,05 (м, 6H), (наличие ротамеров).

(d) (S)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-(5-метокси-2-нитро-4-((триизопропилсилилсилил)окси)бензоил)пирролидин-3-он (46)

TCCA (8,82 г, 40 ммоль, 0,7 экв) добавляли к перемешиваемому раствору 45 (31,7 г, 54 ммоль, 1 экв) и TEMPO (0,85 г, 5,4 ммоль, 0,1 экв) в безводном дихлорметане (250 мл) при 0°C. Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 20 минут, после чего ТСХ (50/50 этилацетат/гексан) показала полное потребление исходного вещества. Реакционную смесь отфильтровывали через целит, и фильтрат промывали водным насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), тиосульфатом натрия (9 г в 300 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили над сульфатом магния. Роторным испарением при пониженном давлении получали продукт 46 с количественным выходом. ЖХ/МС 4,52 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность)

581,08 ([M+H]$^+$, 100);

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,78-7,60 (м, 1H), 6,85-6,62 (м, 1H), 4,94 (дд, J=30,8, 7,8 Гц, 1H), 4,50-4,16 (м, 1H), 3,99-3,82 (м, 3H), 3,80-3,34 (м, 3H), 2,92-2,17 (м, 2H), 1,40-1,18 (м, 3H), 1,11 (т, J=6,2 Гц, 18H), 0,97-0,75 (м, 9H), 0,15-0,06 (м, 6H), (наличие ротамеров).

(e) (S)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-(5-метокси-2-нитро-4-((триизопропилсилилсилил)окси)бензоил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил трифторметансульфонат (47)

Трифторметансульфоновый ангидрид (27,7 мл, 46,4 г, 165 ммоль, 3 экв) инъекционно вводили (при контролируемой температуре) в интенсивно перемешиваемую суспензию кетона 46 (31,9 г, 55 ммоль, 1 экв) в безводном дихлорметане (900 мл) в присутствии 2,6-лутидина (25,6 мл, 23,5 г, 220 ммоль, 4 экв, сушили над ситами) при -50°C (баня ацетон/сухой лед). Реакционная смесь перемешивалась в течение 1,5 часов до того, как ЖХ/МС, после минимальной обработки (вода/дихлорметан), показала завершение реакции. Воду добавляли к еще холодной реакционной смеси, и органический слой отделяли и промывали насыщенным бикарбонатом натрия, насыщенным раствором хлорида натрия и сульфатом магния. Органическую фаз отфильтровывали и избыточный растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной флэш-хроматографи (силикагель; 10/90 об/об этилацетат/гексан), удалением избыточного элюента получали продукт 47 (37,6 г, 96%) ЖХ/МС, метод 2, 4,32 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 712,89 ([M+H]$^+$, 100); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,05 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,78 (дд, J=9,8, 5,5 Гц, 1H), 4,15-3,75 (м, 5H), 3,17 (ддд, J=16,2, 10,4, 2,3 Гц, 1H), 2,99 (ддд, J=16,3, 4,0, 1,6 Гц, 1H), 1,45-1,19 (м, 3H), 1,15-1,08 (м, 18H), 1,05 (с, 6H), 0,95-0,87 (м, 9H), 0,15-0,08 (м, 6H).

(f) (S)-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил)(5-метокси-2-нитро-4-((триизопропилсилилсилил)окси)фенил)метанон (48)

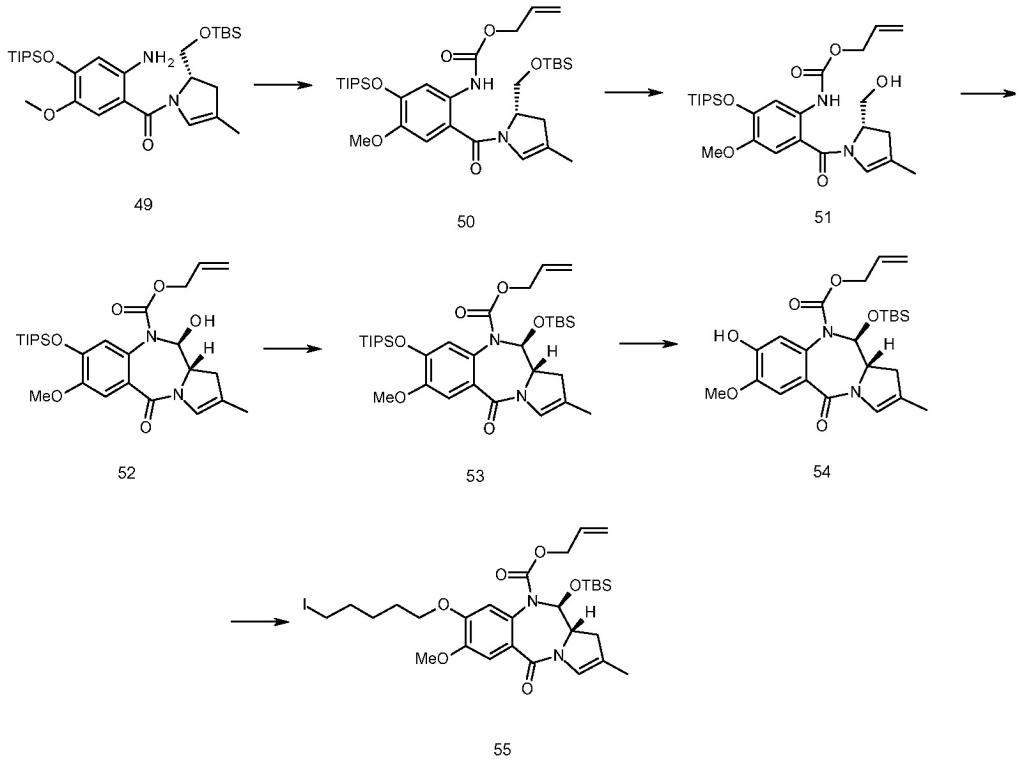
Трифениларсин (1,71 г, 5,60 ммоль, 0,4 экв) добавляли к смеси трифлата 47 (10,00 г, 14 ммоль, 1 экв), метилбороновой кислоты (2,94 г, 49,1 ммоль, 3,5 экв), оксида серебра (13 г, 56 ммоль, 4 экв) и ортофосфата калия (17,8 г, 84 ммоль, 6 экв) в безводном диоксане (80 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь продували аргоном 3 раза и добавляли бис(бензонитрил)палладия(II) хлорид (540 мг, 1,40 ммоль, 0,1 экв). Реакционную смесь продували аргоном еще 3 раза перед немедленно проводимым нагревом до 110°C (блок нагрева предварительно нагревали до 110°C перед добавлением колбы). Через 10 минут реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали через слой целита. Растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Полученный в результате остаток подвергали колоночной флэш-хроматографи (силикагель; 10% этилацетат/гексан). Чистые фракции собирали и объединяли, и избыточный элюент удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением продукта 48 (4,5 г, 55%). ЖХ/МС, 4,27 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 579,18 ([M+H]$^+$, 100); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,51 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,77-4,59 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,92-2,65 (м, 1H), 2,55 (д, J=14,8 Гц, 1H), 1,62 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,40-1,18 (м, 3H), 1,11 (с, 9H), 1,10 (с, 9H), 0,90 (с, 9H), 0,11 (д, J=2,3 Гц, 6H).

(g) (S)-(2-амино-5-метокси-4-((триизопропилсилилсилил)окси)фенил)(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил)метанон (49)

Порошок цинка (28 г, 430 ммоль, 37 экв) добавляли к раствору соединения 48 (6,7 г,

11,58 ммоль) в 5% муравьиной кислоте в этаноле об/об (70 мл) при приблизительно 15°C. Полученную в результате экзотермическую реакцию контролировали, используя баню со льдом для поддержания температуры реакционной смеси ниже 30°C. Через 30 минут реакционную смесь отфильтровывали через подложку с целитом. Фильтрат разбавляли этилацетатом, и органическую фазу промывали водой, насыщенным водным бикарбонатом натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и избыточный растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Полученный в результате остаток подвергали флэш-колоночной хроматографии (силикагель; 10% этилацетат в гексане). Чистые фракции собирали и объединяли, и избыточный растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением продукта 49 (5,1 г, 80%). ЖХ/МС, 4,23 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 550,21 ($[M+H]^{+\cdot}$, 100); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,19 (с, 1H), 4,64-4,53 (м, J=4,1 Гц, 1H), 4,17 (с, 1H), 3,87 (с, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,71-2,60 (м, 1H), 2,53-2,43 (м, 1H), 2,04-1,97 (м, J=11,9 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,26-1,13 (м, 3H), 1,08-0,99 (м, 18H), 0,82 (с, 9H), 0,03-0,03 (м, J=6,2 Гц, 6H).

(ii) (11S,11aS)-аллил-11-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-((5-йодопентил)окси)-7-метокси-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат



49 50 51 52 53 54 55

(a) (S)-аллил (2-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5-((триизопропилсилилсилил)окси)фенил)карбамат (50)

Аллилхлорформиат (0,30 мл, 3,00 ммоль, 1,1 экв) добавляли к раствору амина 49 (1,5 г, 2,73 ммоль) в присутствии безводного пиридина (0,48 мл, 6,00 ммоль, 2,2 экв) в безводном дихлорметане (20 мл) при -78°C (баня ацетон/сухой лед). Через 30 минут, баню удаляли, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную смес разбавляли дихлорметаном и добавляли насыщенный водный сульфат меди. Органический слой затем последовательно промывали насыщенным водным

бикарбонатом натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, отфильтровывали, и избыточный растворитель удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением продукта 50, который непосредственно использовали в следующей реакции. ЖХ/МС, 4,45 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 632,91 ($[M+H]^+$, 100)

(b) (S)-аллил (2-(2-(гидроксиметил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5-((триизопропилсилилсилил)окси)фенил)карбамат (51)

Неочищенный 50 растворяли в 7:1:1:2 смеси из уксусной кислоты/метанола/тетрагидрофурана/воды (28:4:4:8 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 3 часов, полное исчезновение исходного вещества наблюдали посредством ЖХ/МС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой (2×500 мл), насыщенным водным бикарбонатом натрия (200 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и избыточный этилацетат удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Полученный в результате остаток подвергали флэш-колоночной хроматографии (силикагель, 25% этилацетат в гексане). Чистые фракции собирали и объединяли, и избыточный элюент удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением желательного продукта 51 (1 г, 71%). ЖХ/МС, 3,70 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 519,13 ($[M+H]^+$, 95); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,95 (ддт, J=17,2, 10,5, 5,7 Гц, 1H), 5,33 (дкв, J=17,2, 1,5 Гц, 1H), 5,23 (ддд, J=10,4, 2,6, 1,3 Гц, 1H), 4,73 (тт, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 4,63 (дт, J=5,7, 1,4 Гц, 2H), 4,54 (с, 1H), 3,89-3,70 (м, 5H), 2,87 (дд, J=16,5, 10,5 Гц, 1H), 2,19 (дд, J=16,8, 4,6 Гц, 1H), 1,70 (д, J=1,3 Гц, 3H), 1,38-1,23 (м, 3H), 1,12 (с, 10H), 1,10 (с, 8H).

(c) (11S,11aS)-аллил 11-гидрокси-7-метокси-2-метил-5-оксо-8-((триизопропилсилилсилил)окси)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (52)

Диметилсульфоксид (0,35 мл, 4,83 ммоль, 2,5 экв) добавляли по каплям к раствору оксалилхлорида (0,2 мл, 2,32 ммоль, 1,2 экв) в безводном дихлорметане (10 мл) при -78°C (баня сухой лед/ацетон) в атмосфере аргона. Через 10 минут раствор 51 (1 г, 1,93 ммоль) в безводном дихлорметане (8 мл) медленно добавляли при температуре, находящейся еще при -78°C. Через 15 мин добавляли по каплям триэтиламин (1,35 мл, высушенный над молекулярными ситами 4Å, 9,65 ммоль, 5 экв) и баню сухой лед/ацетон. Реакционная смесь достигала комнатной температуры и ее экстрагировали холодной хлористоводородной кислотой (0,1 М), насыщенным водным бикарбонатом натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и избыточный дихлорметан удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением продукта 52 (658 мг, 66%). ЖХ/МС, 3,52 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 517,14 ($[M+H]^+$, 100); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,20 (с, 1H), 6,75-6,63 (м, J=8,8, 4,0 Гц, 2H), 5,89-5,64 (м, J=9,6, 4,1 Гц, 2H), 5,23-5,03 (м, 2H), 4,68-4,38 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,40 (с, 1H), 3,05-2,83 (м, 1H), 2,59 (д, J=17,1 Гц, 1H), 1,78 (д, J=1,3 Гц, 3H), 1,33-1,16 (м, 3H), 1,09 (д, J=2,2 Гц, 9H), 1,07 (д, J=2,1 Гц, 9H).

(d) (11S, 11aS)-аллил-11-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-7-метокси-2-метил-5-оксо-8-((триизопропилсилилсилил)окси)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (53)

Трет-бутилдиметилсилилтрифлат (0,70 мл, 3,00 ммоль, 3 экв) добавляли к раствору соединения 52 (520 мг, 1,00 ммоль) и 2,6-лутидина (0,46 мл, 4,00 ммоль, 4 экв) в безводном дихлорметане (40 мл) при 0°C под аргоном. Через 10 мин, холодную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали водой, насыщенным водным бикарбонатом натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и, избыток удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Полученный в результате остаток подвергали флэш-колоночной хроматографии (силикагель; градиент, 10% этилацетат в гексане до 20% этилацетата в гексане). Чистые фракции собирали и объединяли, и избыточный элюент удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением продукта 53 (540 мг, 85%). ЖХ/МС, 4,42 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 653,14 ($[M+Na]^+$, 100); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,20 (с, 1Н), 6,71-6,64 (м, J=5,5 Гц, 2Н), 5,83 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 5,80-5,68 (м, J=5,9 Гц, 1Н), 5,14-5,06 (м, 2Н), 4,58 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1Н), 4,36 (дд, J=13,3, 5,5 Гц, 1Н), 3,84 (с, 3Н), 3,71 (тд, J=10,1, 3,8 Гц, 1Н), 2,91 (дд, J=16,9, 10,3 Гц, 1Н), 2,36 (д, J=16,8 Гц, 1Н), 1,75 (с, 3Н), 1,31-1,16 (м, 3Н), 1,12-1,01 (м, J=7,4, 2,1 Гц, 18Н), 0,89-0,81 (м, 9Н), 0,25 (с, 3Н), 0,19 (с, 3Н).

(e) (11S,11aS)-аллил-11-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-гидрокси-7-метокси-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5Н)-карбоксилат (54)

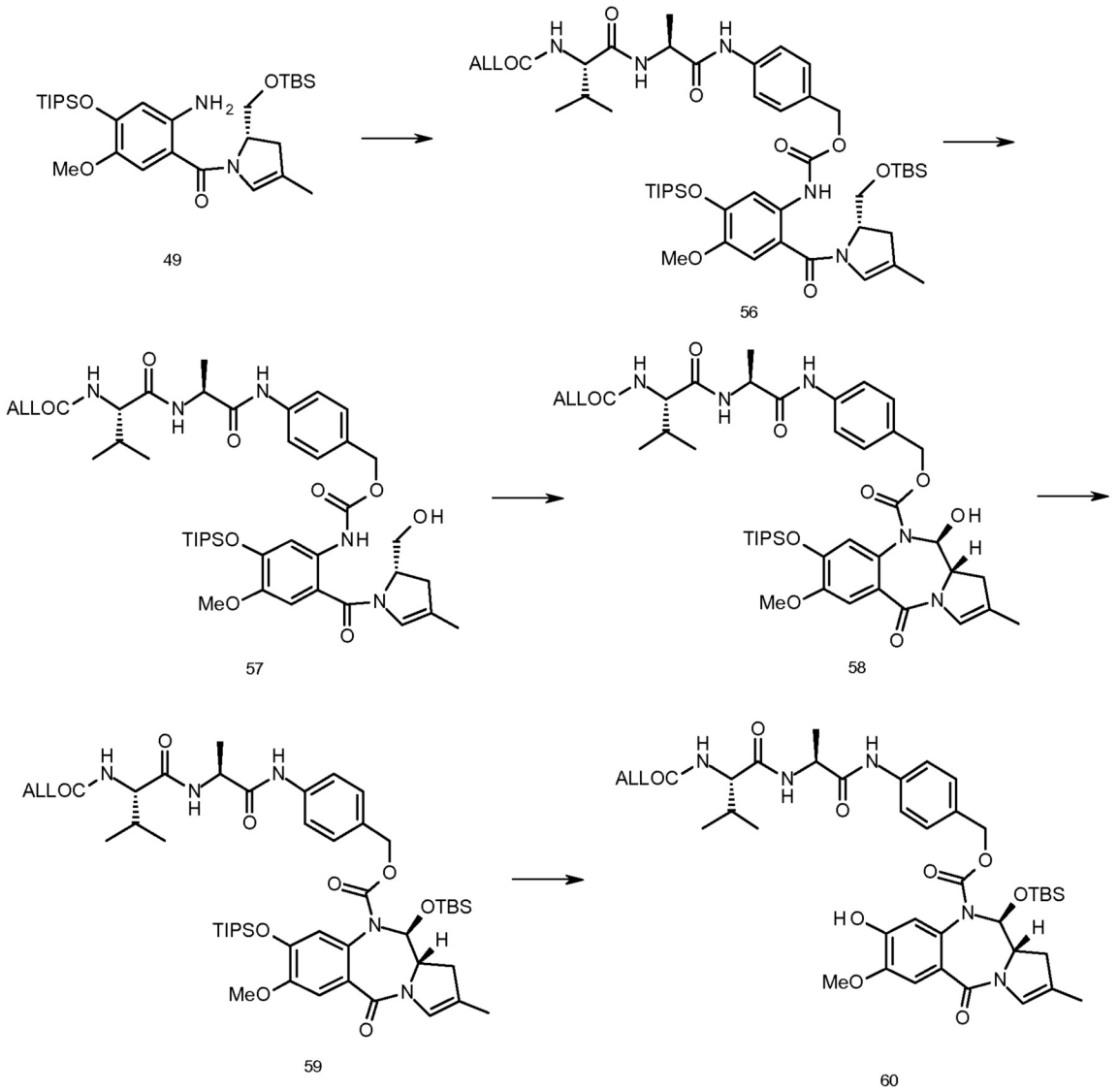
Ацетат лития (87 мг, 0,85 ммоль) добавляли к раствору соединения 53 (540 мг, 0,85 ммоль) во влажном диметилформамиде (6 мл, 50:1 ДМФА/вод). Через 4 часов, реакция проходила полностью, и реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали водным раствором лимонной кислоты (pH~3), водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом магния отфильтровывали, и избыток этилацетата удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Полученный в результате остаток подвергали флэш-колоночной хроматографии (силикагель; градиент, 25% до 75% этилацетата в гексане). Чистые фракции собирали и объединяли, и избыточный элюент удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением продукта 54 (400 мг, количественный выход). ЖХ/МС, (3,33 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 475,26 ($[M+H]^+$, 100).

(f) (11S,11aS)-аллил-11-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-((5-йодопентил)окси)-7-метокси-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5Н)-карбоксилат (55)

Дийодопентан (0,63 мл, 4,21 ммоль, 5 экв) и карбонат калия (116 мг, 0,84 ммоль, 1 экв) добавляли к раствору фенола 54 (400 мг, 0,84 ммоль) в ацетоне (4 мл, высушенному над молекулярными ситами). Реакционную смесь затем нагревали до 60°C и перемешивали в течение 6 часов. Ацетон удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Полученный в результате остаток подвергали флэш-колоночной хроматографии (силикагель; 50/50, об/об, гексан/этилацетат). Чистые фракции собирали и объединяли, и избыточный элюент удаляли с получением 55 с 90% выходом. ЖХ/МС, 3,90 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 670,91 ($[M]^+$, 100). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,23 (с, 1Н), 6,69 (с, 1Н), 6,60 (с, 1Н), 5,87 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 5,83-5,68 (м, J=5,6 Гц, 1Н), 5,15-5,01 (м, 2Н), 4,67-4,58 (м, 1Н), 4,45-4,35 (м, 1Н), 4,04-3,93 (м, 2Н), 3,91 (с, 3Н), 3,73 (тд, J=10,0, 3,8 Гц, 1Н), 3,25-3,14 (м, J=8,5, 7,0 Гц, 2Н), 2,92

(дд, J=16,8, 10,3 Гц, 1H), 2,38 (д, J=16,8 Гц, 1H), 1,95-1,81 (м, 4H), 1,77 (с, 3H), 1,64-1,49 (м, 2H), 0,88 (с, 9H), 0,25 (с, 3H), 0,23 (с, 3H).

(iii) (11S,11aS)-4-(2-(1-((1-(аллилокси)-4-метил-1,2-диоксопентан-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)гидразинил)бензил 11-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-гидрокси-7-метокси-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (70)



(a) Аллил 3-(2-(2-(4-((((2-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5-((триизопропилсилилсилил)окси)фенил)карбамоил)окси)метил)фенил)гидразинил)пропанамидо)-4-метил-2-оксопентаноат (56)

Триэтиламин (2,23 мл, 18,04 ммоль, 2,2 экв) добавляли к перемешиваемому раствору амина 49 (4 г, 8,20 ммоль) и трифосгена (778 мг, 2,95 ммоль, 0,36 экв) в безводном тетрагидрофуране (40 мл) при 5°C (баня со льдом). Протекание изоцианатной реакции регистрировали, посредством периодического удаления аликвот из реакционн смеси и гашением метанолом с проведением ЖХ/МС анализа. Как только образование цианата полностью завершалось, раствор alloc-Val-Ala-PABOH (4,12 г, 12,30 ммоль, 1,5 экв) и триэтиламина (1,52 мл, 12,30 ммоль, 1,5 экв) в безводном тетрагидрофуране (40 мл) быстро добавляли посредством инъекции к свежеполученному изоцианату. Реакционная смесь перемешивалась при 40°C в течение 4 часов. Избыток растворителяя удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Полученный в результате

остаток подвергали флэш-колоночной хроматографии (силикагель; градиент, 1% метанола до 5% метанола в дихлорметане). (Альтернативные условия хроматографии с использованием EtOAc и Гексана также были удачными). Чистые фракции собирали и объединяли, и избыточный элюент удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением продукта 56 (3,9 г, 50%). ЖХ/МС, 4,23 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 952,36 ($[M+H]^+$, 100); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,62 (шир с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,77 (шир с, 1Н), 7,53 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 6,76 (с, 1Н), 6,57 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 6,17 (с, 1Н), 6,03-5,83 (м, 1Н), 5,26 (дд, J=33,8, 13,5 Гц, 3Н), 5,10 (с, 2Н), 4,70-4,60 (м, 2Н), 4,58 (дд, J=5,7, 1,3 Гц, 2Н), 4,06-3,99 (м, 1Н), 3,92 (с, 1Н), 3,82-3,71 (м, 1Н), 3,75 (с, 3Н), 2,79-2,64 (м, 1Н), 2,54 (д, J=12,9 Гц, 1Н), 2,16 (дкв, J= 13,5, 6,7 Гц, 1Н), 1,67 (с, 3Н), 1,46 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,35-1,24 (м, 3Н), 1,12 (с, 9Н), 1,10 (с, 9Н), 0,97 (д, J=6,8 Гц, 3Н), 0,94 (д, J=6,8 Гц, 3Н), 0,87 (с, 9Н), 0,07--0,02 (м, 6Н).

(b) Аллил 3-(2-(2-(4-((((2-((S)-2-(гидроксиметил)-4-метил-2,3-дигидро-1Н-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5-((триизопропилсилилсилил)окси)фенил)карбамоил)окси)метил) фенил)гидразинил)пропанамидо)-4-метил-2-оксопентаноат (57)

TBS-эфир 56 (1,32 г, 1,38 ммоль) растворяли в 7:1:1:2 смеси из уксусной кислоты/ метанола/тетрагидрофурана/воды (14:2:2:4 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 3 часа никакого исходного вещества не наблюдали посредством ЖХ/МС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и последовательно промывали водой, насыщенным водным бикарбонатом натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, отфильтровывали, и избыток этилацетата удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Полученный в результате остаток подвергали флэш-колоночной хроматографии (силикагель, 2% метанол в дихлорметане). Чистые фракции собирали и объединяли, и избыточный элюент удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением желательного продукта 57 (920 мг, 80%). ЖХ/МС, 3,60 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность)838,18 ($[M+H]^+$, 100), ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,55 (с, 1Н), 8,35 (с, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 6,77 (с, 1Н), 6,71 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 6,13 (с, 1Н), 5,97-5,82 (м, J=5,7 Гц, 1Н), 5,41-5,15 (м, 3Н), 5,10 (д, J=3,5 Гц, 2Н), 4,76-4,42 (м, 5Н), 4,03 (т, J=6,6 Гц, 1Н), 3,77 (с, 5Н), 2,84 (дд, J=16,7, 10,4 Гц, 1Н), 2,26-2,08 (м, 2Н), 1,68 (с, 3Н), 1,44 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,30 (дт, J=14,7, 7,4 Гц, 3Н), 1,12 (с, 9Н), 1,10 (с, 9Н), 0,96 (д, J=6,8 Гц, 3Н), 0,93 (д, J=6,8 Гц, 3Н).

(c) (11S,11aS)-4-(2-(1-((1-(аллилокси)-4-метил-1,2-диоксопентан-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)гидразинил)бензил-11-гидрокси-7-метокси-2-метил-5-оксо-8-((триизопропилсилилсилил)окси)-11,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5Н)-карбоксилат (58)

Диметилсульфоксид (0,2 мл, 2,75 ммоль, 2,5 экв) добавляли по каплям к раствору оксалилхлорида (0,11 мл, 1,32 ммоль, 1,2 экв) в безводном дихлорметане (7 мл) при -78°С (баня сухой лед/ацетон) под атмосферой аргона. Через 10 минут раствор 57 (920 мг, 1,10 ммоль) в безводном дихлорметане (5 мл) медленно добавляли при температуре, все еще при -78°С. Через 15 мин триэтиламин (0,77 мл, высушенный над молекулярными ситами 4Å, 5,50 ммоль, 5 экв) добавляли по каплям и баню сухой лед/ацетон удаляли. Реакционная смесь достигала комнатной температуры, и ее экстрагировали холодной хлористоводородной кислотой (0,1 М), насыщенным водным бикарбонатом натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и избыток дихлорметана удаляли посредством роторного

испарения при пониженном давлении. Полученный в результате остаток подвергали колоночной флэш-хроматографи (силикагель; градиент 2% метанола до 5% метанола в дихлорметане). Чистые фракции собирали и объединяли и при удалении избыточного элюента посредством роторного испарения при пониженном давлении получали продукт 58 (550 мг, 60%). ЖХ/МС, 3,43 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность)836,01 ($[M]^+$, 100). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (с, 1Н), 7,52-7,40 (м, 2Н), 7,21-7,08 (м, J=11,5 Гц, 2Н), 6,67 (с, 1Н), 6,60-6,47 (м, J=7,4 Гц, 1Н), 5,97-5,83 (м, 1Н), 5,79-5,66 (м, 1Н), 5,38-4,90 (м, 6Н), 4,68-4,52 (м, J=18,4, 5,5 Гц, 4Н), 4,04-3,94 (м, J=6,5 Гц, 1Н), 3,87-3,76 (м, 5Н), 3,00-2,88 (м, 1Н), 2,66-2,49 (м, 2Н), 2,21-2,08 (м, 2Н), 1,76 (с, 3Н), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,09-0,98 (м, J=8,9 Гц, 18Н), 0,96 (д, J=6,7 Гц, 3Н), 0,93 (д, J=6,9 Гц, 3Н).

(d) (11S,11aS)-4-(2-(1-((1-(Аллилокси)-4-метил-1,2-диоксопентан-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)гидразинил)бензил-11-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-7-метокси-2-метил-5-оксо-8-((триизопропилсилилсилил)окси)-11,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5Н)-карбоксилат (59)

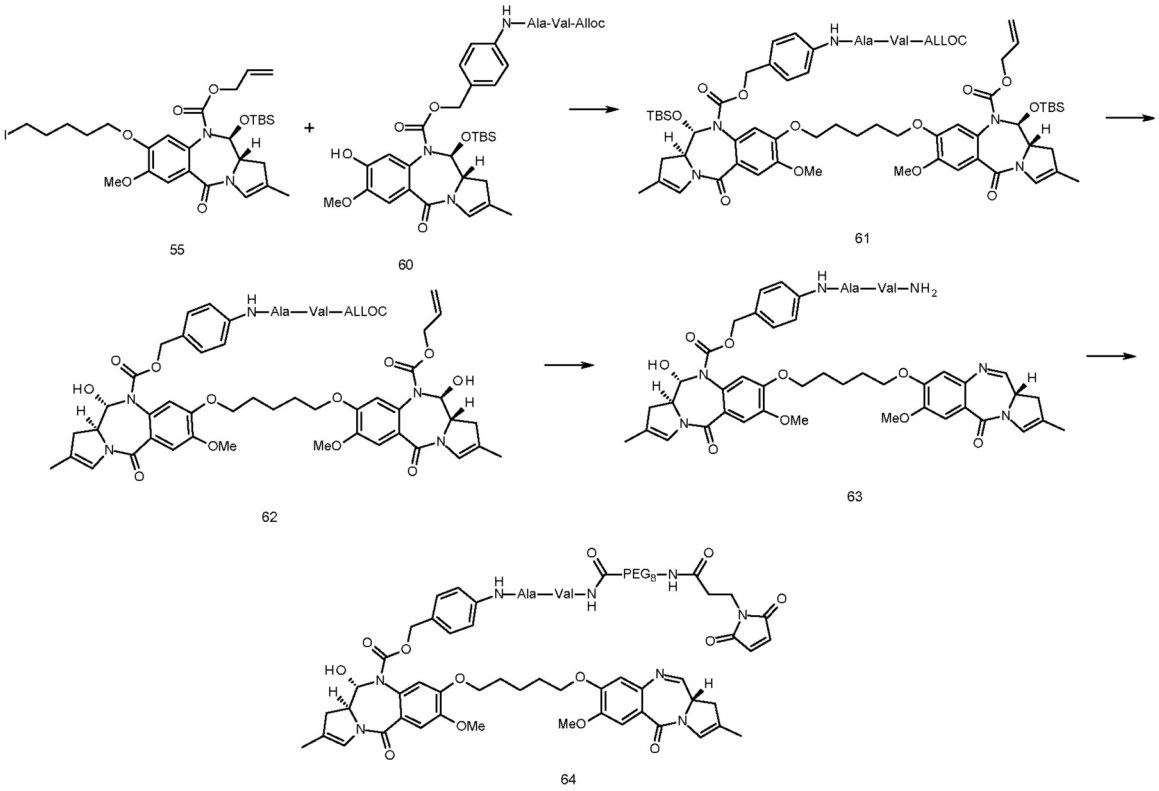
Трет-бутилдиметилсилилтрифлат (0,38 мл, 1,62 ммоль, 3 экв) добавляли к раствору соединения 58 (450 мг, 0,54 ммоль) и 2,6-лутидина (0,25 мл, 2,16 ммоль, 4 экв) в безводном дихлорметане (5 мл) при 0°С под аргоном. Через 10 мин, холодную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали водой, насыщенным водным бикарбонатом натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, отфильтровывали, и избыток растворителя удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Полученный в результате остаток подвергали колоночной флэш-хроматографи (силикагель; 50/50 об/об гексан/этилацетат). Чистые фракции собирали и объединяли, и избыточный элюент удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением продукта 59 (334 мг, 65%). ЖХ/МС, 4,18 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность)950,50 ($[M]^+$, 100). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (с, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,44 (д, J=7,6 Гц, 2Н), 7,21 (с, 1Н), 7,08 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 6,72-6,61 (м, J=8,9 Гц, 2Н), 6,16 (с, 1Н), 5,97-5,79 (м, J=24,4, 7,5 Гц, 2Н), 5,41-5,08 (м, 5Н), 4,86 (д, J=12,5 Гц, 1Н), 4,69-4,60 (м, 1Н), 4,57 (с, 1Н), 4,03 (т, J=6,7 Гц, 1Н), 3,87 (с, 3Н), 3,74 (тд, J=9,6, 3,6 Гц, 1Н), 2,43-2,09 (м, J=34,8, 19,4, 11,7 Гц, 3Н), 1,76 (с, 3Н), 1,43 (д, J=6,9 Гц, 3Н), 1,30-1,21 (м, 3Н), 0,97 (д, J=6,7 Гц, 3Н), 0,92 (т, J=8,4 Гц, 3Н), 0,84 (с, 9Н), 0,23 (с, 3Н), 0,12 (с, 3Н).

(e) (11S,11aS)-4-(2-(1-((1-(Аллилокси)-4-метил-1,2-диоксопентан-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)гидразинил)бензил 11-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-гидрокси-7-метокси-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5Н)-карбоксилат (60)

Ацетат лития (50 мг, 0,49 ммоль) добавляли к раствору соединения 59 (470 мг, 0,49 ммоль) во влажном диметилформамиде (4 мл, 50:1 ДМФА/вода). Через 4 часа, реакция проходила полностью, и реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали лимонной кислотой (pH~3), водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом магния, отфильтровывали, и избыток этилацетата удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Полученный в результате остаток подвергали колоночной флэш-хроматографи (силикагель; градиент, 50/50 до 25/75 об/об гексан/этилацетат). Чистые фракции собирали и объединяли, и избыточный элюент удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением продукта 60 (400 мг, количественный выход). ЖХ/МС, 3,32 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность)794,18 ($[M+H]^+$, 100). ^{1}Н ЯМР

(400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,44 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,08 (д, J= 8,2 Гц, 2H), 6,72-6,61 (м, J=8,9 Гц, 2H), 6,16 (с, 1H), 5,97-5,79 (м, J=24,4, 7,5 Гц, 2H), 5,41-5,08 (м, 5H), 4,86 (д, J=12,5 Гц, 1H), 4,69-4,60 (м, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,03 (т, J=6,7 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,74 (тд, J=9,6, 3,6 Гц, 1H), 2,43-2,09 (м, J=34,8, 19,4, 11,7 Гц, 3H), 1,76 (с, 3H), 1,43 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,21 (м, 3H), 0,97 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,92 (т, J=8,4 Гц, 3H), 0,84 (с, 9H), 0,23 (с, 3H), 0,12 (с, 3H).

(iv) (11S,11aS)-4-((2S,5S)-37-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-5-изопропил-2-метил-4,7,35-триоксо-10,13,16,19,22,25,28,31-октаокса-3,6,34-триазагептатриаконтанамидо)бензил-11-гидрокси-7-метокси-8-((5-(((S)-7-метокси-2-метил-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пентил)окси)-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (64)



(a) (11S)-аллил 8-((5-(((11S)-10-(((4-(2-(1-((1-(аллилокси)-4-метил-1,2-диоксопентан-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)гидразинил)бензил)окси)карбонил)-11-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-7-метокси-2-метил-5-оксо-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пентил)окси)-11-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-7-метокси-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (61)

Карбонат калия (70 мг, 0,504 ммоль, 1 экв) добавляли к раствору 55 (370 мг, 0,552 ммоль, 1,2 экв) и фенола 60 (400 мг, 0,504 ммоль) в безводном ацетоне (25 мл). Реакционную смесь перемешивали 8 часов при 70°C. ЖХ/МС показала, что исходное вещество не было израсходовано, так, что обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение ночи при комнатной температуре и перемешивание продолжали в течение дополнительных 2 часов на следующий день. Ацетон удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. полученный в результате остаток подвергали флэш-колоночной хроматографии (силикагель; 80% этилацетат в гексане до 100% этилацетата). Чистые фракции собирали и объединяли, и избыточный элюент

удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением продукта 61 (385 мг, 57%). ЖХ/МС, 4,07 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1336,55 ($[M+H]^+$, 50).

(b) (11S)-аллил-8-((5-(((11S)-10-(((4-(2-(1-((1-(аллилокси)-4-метил-1,2-диоксопентан-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)гидразинил)бензил)окси)карбонил)-11-гидрокси-7-метокси-2-метил-5-оксо-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пентил)окси)-11-гидрокси-7-метокси-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (62)

Фторид тетра-н-бутиламмония (1M, 0,34 мл, 0,34 ммоль, 2 экв) добавляли к раствору 61 (230 мг, 0,172 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3 мл). Исходное вещество полностью потреблялось через 10 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и последовательно промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, отфильтровывали, и избыток этилацетата удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Полученный в результате остаток 62 использовали в виде неочищенной смеси для следующей реакции. ЖХ/МС, 2,87 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1108,11 ($[M+H]^+$, 100).

(c) (11S)-4-(2-(1-((1-амино-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил) гидразинил)бензил 11-гидрокси-7-метокси-8-((5-((7-метокси-2-метил-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пентил)окси)-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (63)

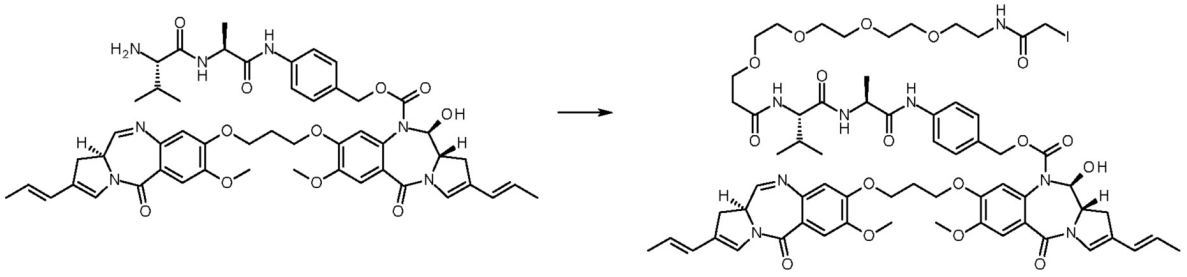
Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (12 мг, 0,01 ммоль, 0,06 экв) добавляли к раствору неочищенного 62 (0,172 ммоль) и пирролидина (36 мкл, 0,43 ммоль, 2,5 экв) в безводном дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали 20 минут и разбавляли дихлорметаном и последовательно промывали насыщенным водным хлоридом аммония и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, отфильтровывали, и избыток дихлорметана удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Полученный в результате остаток 63 использовали в виде неочищенной смеси для следующей реакции. ЖХ/МС, 2,38 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность)922,16 ($[M+H]^+$, 40).

(d) (11S,11aS)-4-((2S,5S)-37-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-5-изопропил-2-метил-4,7,35-триоксо-10,13,16,19,22,25,28,31-октаокса-3,6,34-триазагептатриаконтанамидо)бензил-11-гидрокси-7-метокси-8-((5-(((S)-7-метокси-2-метил-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пентил) окси)-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (64 или DL5)

1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI, 33 мг, 0,172 ммоль) добавляли к раствору неочищенного 63 (0,172 ммоль) и Mal-$(PEG)_8$-кислоты (100 мг, 0,172 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов и наличие исходного вещества не наблюдали больше посредством ЖХ/МС. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и последовательно промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, отфильтровывали, и избыток дихлорметана удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении. Полученный в результате остаток подвергали флэш-колоночной хроматографии (силикагель; 100% хлороформ до 10% метанола в хлороформе). Чистые фракции собирали и объединяли, и избыточный элюент удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением 64 или DL5

(60 мг, 25% за 3 стадии).

I. Синтез Лекарственное средство-Линкер DL4(Путь 1)



65 66

Соединение 65 представляет собой соединение 79 из WO 2011/130598 (11S)-4-(1-йод-20-изопропил-23-метил-2,18,21-триоксо-6,9,12,15-тетраокса-3,19,22-триазатетракозанамидо)бензил-11-гидрокси-7-метокси-8-(3-((7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-ен-1-ил)-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси) пропокси)-5-оксо-2-((E)-проп-1-ен-1-ил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4] диазепин-10(5H)-карбоксилат (66 или DL4)

N,N′-диизопропилкарбодиимид (DIC, 4,71 мкл, 0,0304 ммоль) добавляли к раствору амина 65 (0,0276 ммоль) и Йод-$(PEG)_4$-кислоты (13,1 мг, 0,0304 ммоль) в безводном дихлорметане (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов и наличие исходного вещества более не наблюдали посредством ЖХ/МС. Реакционную смесь непосредственно загружали на пластину для тонко-слойной хроматографии (ТСХ) и очищали посредством препаративной ТСХ (10% метанола в хлороформе). Чистые полосы соскребали с пластины ТСХ, переносили в 10% метанол в хлороформе, отфильтровывали, и избыточный элюент удаляли посредством роторного испарения при пониженном давлении с получением 66 (D) (20,9 мг, 56%). ЖХ/МС, метод 2, 3,08 мин (ЭР+) m/z (относительная интенсивность) 1361,16 ($[M+H]^+$, 100).

J. Синтез Лекарственное средство-Линкер DL4 (Путь 2)

Следующие методы были использованы в данном Примере J.

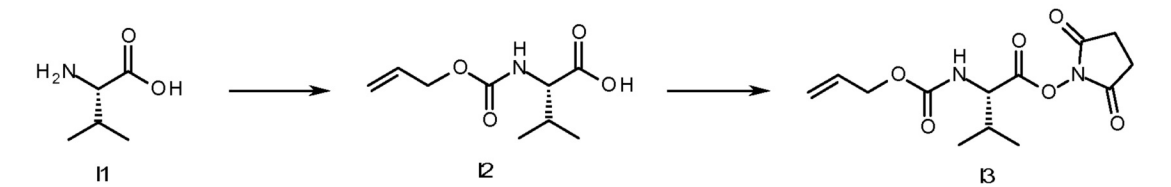
Данные ЖХМС получали с использованием ЖХ/МС серии Agilent 1200 с квадрупольным МС Agilent 6110, с электрораспылительной ионизацией. Подвижная фаза А - 0,1% Уксусная кислота в воде. Подвижная фаза В - 0,1% в ацетонитриле. Скорость потока была равна 1,00 мл/мин. Градиент от 5% В с повышением до 95% В в течение 3 минут, с остающимся 95% В в течение 1 минуты и затем обратным снижением до 5% В в течение 6 секунд. Общее время прохождения составляло 5 минут. Колонка: Phenomenex Gemini-NX 3 мкм C18, 30×2,00 мм. Хроматограммы основаны на УФ-детектировании при 254 нм. Масс-спектры получали, используя МС в положительном режиме. Значения химических сдвигов протонного ЯМР измеряли по дельта шкале при 400 МГц, используя Bruker AV400. Применяли следующие сокращения с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квадруплет; м, мультиплет; шир, широкий. Константы взаимодействия приведены в Гц. Если не утверждается иначе, колоночную хроматогрфию (посредством флэш-методики) проводили на оксиде кремния Merck Kieselgel (Арт. 9385). Данные масс-спектроскопии (МС) получали, используя прибор Waters Micromass LCT, соединенный с модулем Waters 2795 для ВЭЖХ разделения. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на алюминиевых пластинах, покрытых силикагелем (Merck 60, F_{254}). Все другие химикаты и растворители приобретали от Sigma-Aldrich или Fisher Scientific и использовали в поставляемом виде без

дополнительной очистки.

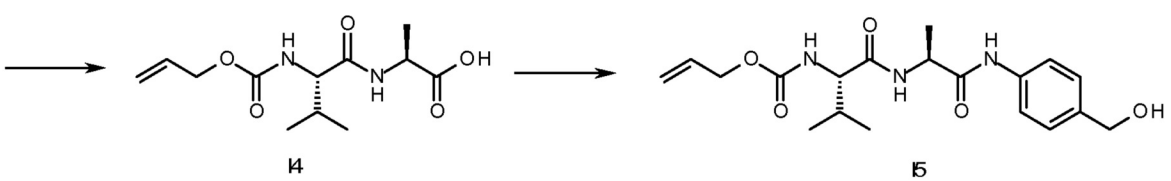
Оптические вращения измеряли на поляриметре ADP 220 (Bellingham Stanley Ltd.) и концентрации (c) приводятся в г/100 мл. Значения температур плавления измеряли, используя цифровое устройство для измерения температуры плавления (Electrothermal). ИК-спектры записывали на ФП-ИК Спектрометре Perkin-Elmer Spectrum 1000. ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектры снимали при 300 K, применяя ЯМР-спектрометр Bruker Avance при 400 и 100 МГц, соответственно. Химические сдвиги приводятся относительно ТМС (δ=0,0 мд), и сигналы обозначали как с (синглет), д (дублет), т (триплет), дт (двойной триплет), дд (дублет дублетов), ддд (двойной дублет дублетов) или м (мультиплет), причем константы взаимодействия приведены в Герцах (Гц). Данные масс-спектроскопии (МС) получали, используя инструмент Waters Micromass ZQ, соединенный с ВЭЖХ Waters 2695 с Waters 2996 PDA. Используемые параметры Waters Micromass ZQ: Капилляр (кВ), 3,38; Конус (В), 35; Экстрактор (В), 3,0; Температура источника (°C), 100; Температура десольватации (°C), 200; Скорость потока конуса (л/ч), 50; Скорость потока десольватации (л/ч), 250. Данные масс-спектроскопии высокого разрешения (МСВР) записывали на Waters Micromass QTOF Global при положительном W-режиме, используя покрытые металлом наконечники из боросиликатного стекла для введения образцов в прибор. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на покрытых силикагелем алюминиевых пластинах (Merck 60, F_{254}), и при флэш-хроматографии использовали силикагель (Merck 60, 230-400 меш ASTM). За исключением HOBt (NovaBiochem) и реагентов на твердой подложке (Argonaut), все другие химикаты и растворители приобретали от Sigma-Aldrich и применяли в поставляемом виде без дополнительной очистки. Безводные растворители получали перегонкой в атмосфере сухого азота в присутствии соответствующего осушителя, и хранили над молекулярными ситами 4Å или натриевой проволокой. Петролейный эфир относится к фракции, кипящей при 40-60°C.

Общие условия ЖХ/МС: ВЭЖХ (Waters Alliance 2695) проводили, используя подвижную фазу из воды (A) (муравьиная кислота 0,1%) и ацетонитрила (B) (муравьиная кислота 0,1%). Градиент: первоначальный состав 5% B в течение 1,0 мин, затем 5% B до 95% B в пределах 3 мин. Состав выдерживали в течение 0,5 мин при 95% B, и затем возвращали до 5% B за 0,3 минуты. Обшее время прохождения градиента составляло 5 мин. Скорость потока 3,0 мл/мин, 400 мкл разделяли через нулевой мертвый объем тройника, который проходил в масс-спектрометр. Интервал детектирования длин волн: от 220 до 400 нм. Тип функции: диодная матрица (535 сканов). Колонка: Phenomenex® Onyx Monolithic C18 50×4,60 мм

Первоначально получали следующие промежуточные соединения.



I1 I2 I3



I4 I5

(a-i) (S)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутановая кислота (I2)

Аллилхлорформиат (36,2 мл, 340,59 ммоль, 1,2 экв) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору L-валина (I1) (33,25 г, 283,82 ммоль, 1,0 экв) и карбоната калия (59,27 г, 425,74 ммоль, 1,5 экв) в воде (650 мл) и ТГФ (650 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем растворитель концентрировали при пониженном давлении и оставшийся раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (3×100 мл). Водную часть подкисляли до pH 2 конц. HCl и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде бесцветного масла (57,1 г, допускаемый 100% выход). ЖХ/МС (1,966 мин (ЭР+)), m/z: 202,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,57 (шир с, 1Н), 7,43 (д, 1Н, J=8,6 Гц), 5,96-5,86 (м, 1Н), 5,30 (ддд, 1Н, J=17,2, 3,4, 1,7 Гц), 5,18 (ддд, 1Н, J=10,4, 2,9, 1,6 Гц), 4,48 (дт, 2Н, J=5,3, 1,5 Гц), 3,85 (дд,1Н, J=8,6, 6,0 Гц), 2,03 (окт, 1Н, J=6,6 Гц), 0,89 (д, 3Н, J=6,4 Гц), 0,87 (д, 3Н, J=6,5 Гц).

(a-ii) (S)-2,5-диоксопирролидин-1-ил-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутаноат (I3)

К перемешиваемому раствору защищенной кислоты I2 (60,6 г, 301,16 ммоль, 1,0 экв) и N-гидроксисукцинимида (34,66 г, 301,16 ммоль, 1,0 экв) в безводном ТГФ (800 мл) добавляли дициклогексилкарбодиимид (62,14 г, 301,16 ммоль, 1 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь затем отфильтровывали, твердое вещество промывали ТГФ и объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток перерастворяли в ДХМ и оставляли отстаиваться при 0°C в течение 30 минут. Суспензию отфильтровывали и промывали холодным ДХМ. Концентрированием фильтрата при пониженном давлении получали продукт в виде вязкого бесцветного масла (84,7 г, допустимый 100% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (2,194 мин (ЭР+)), m/z: 321,0 $[M+Na]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,0 (д, 1Н, J=8,3 Гц), 5,97-5,87 (м, 1Н), 5,30 (ддд, 1Н, J=17,2, 3,0, 1,7 Гц), 5,19 (ддд, 1Н, J=10,4, 2,7, 1,4 Гц), 4,52 (дт, 2Н, J=5,3, 1,4 Гц), 4,32 (дд,1Н, J=8,3, 6,6 Гц), 2,81 (м, 4Н), 2,18 (окт, 1Н, J=6,7 Гц), 1,00 (д, 6Н, J=6,8 Гц)

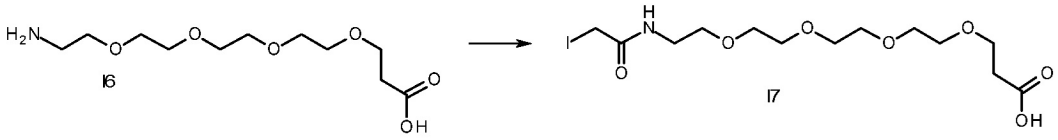
(a-iii) (S)-2-((S)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)пропановая кислота (I4)

Раствор сукцинимидного сложного эфира I3(12,99 г, 43,55 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (50 мл) добавляли к раствору L-аланина (4,07 г, 45,73 ммоль, 1,05 экв) и $NaHCO_3$ (4,02 г, 47,90 ммоль, 1,1 экв) в ТГФ (100 мл) и H_2O (100 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов, и тогда ТГФ удаляли при пониженном давлении. pH доводили до 3-4 лимонной кислоты для осаждения камеди белого цвета. После экстракции этилацетатом (6×150 мл), объединенные органические вещества промывали H_2O (200 мл), сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Растиранием с диэтиловым эфиром получали продукт в виде порошка белого цвета, который собирали фильтрацией и промывали диэтиловым эфиром (5,78 г, 49%). ЖХ/МС (1,925 мин (ЭР+)), m/z: 273,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,47 (шир с, 1Н), 8,17 (д, 1Н, J=6,8 Гц), 7,16 (д, 1Н, J=9,0 Гц), 5,95-5,85 (м, 1Н), 5,29 (дд, 1Н, J= 17,2, 1,7 Гц), 5,17 (дд, 1Н, J=10,4, 1,5 Гц), 4,46 (м, 2Н), 4,18 (quin, 1Н, J=7,2 Гц), 3,87 (дд,

1H, J=9,0, 7,1 Гц), 1,95 (окт, 1H, J=6,8 Гц), 1,26 (д, 3H, J=7,3 Гц), 0,88 (д, 3H, J=6,8 Гц), 0,83 (д, 3H, J=6,8 Гц).

(a-iv) Аллил-(S)-1-((S)-1-(4-(гидроксиметил)фениламино)-1-оксопропан-2-иламино)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (I5)

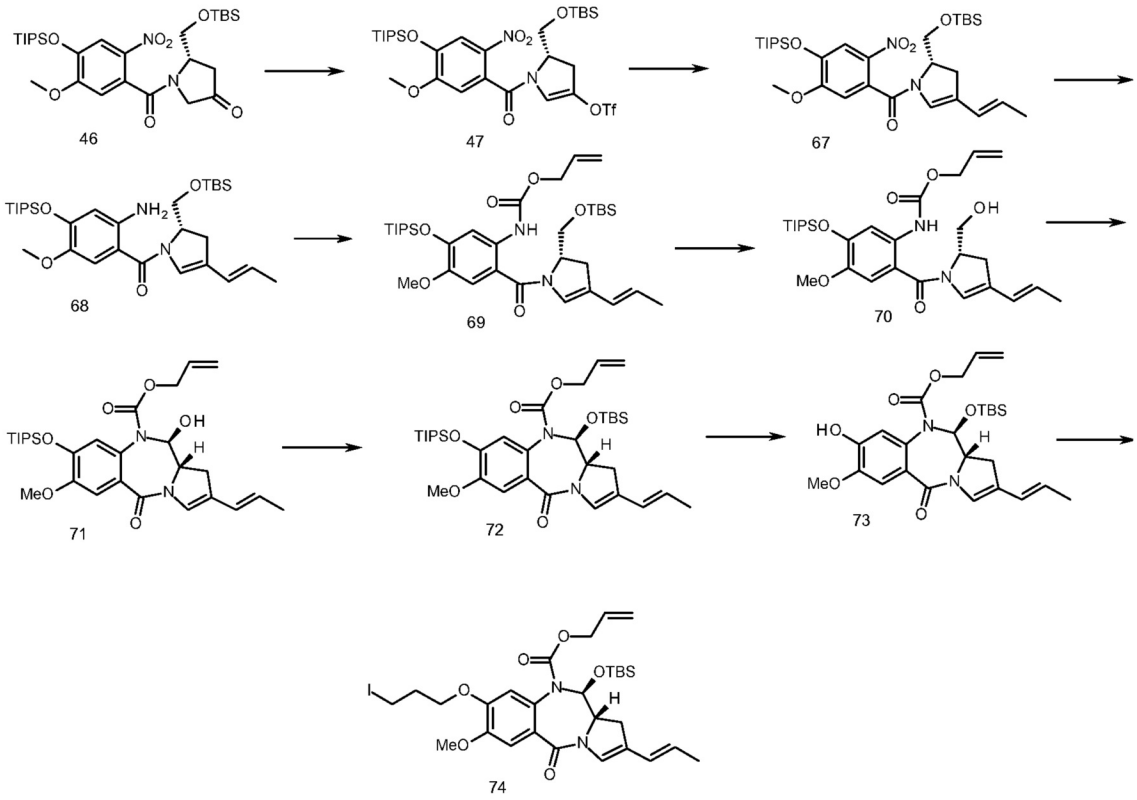
EEDQ (5,51 г, 22,29 ммоль, 1,05 экв) добавляли к раствору п-аминобензилового спирта (2,74 г, 22,29 ммоль, 1,05 экв) и кислоты I4 (5,78 г, 21,23 ммоль, 1 экв) в безводном ТГФ (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении, и полученное в результате твердое вещество коричневого цвета растирали с диэтиловым эфиром и отфильтровывали с последующей промывкой избытком диэтилового эфира с получением продукта в виде грязно-белого твердого веществва (7,1 г, 88%). ЖХ/МС (1,980 мин (ЭР+)), m/z: 378,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,89 (шир с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=7,0 Гц), 7,52 (д, 2H, J=8,5 Гц), 7,26 (м, 1H), 7,23 (д, 2H, J=8,5 Гц), 5,91 (м, 1H), 5,30 (м, 1H), 5,17 (м, 1H), 4,46 (м, 2H), 5,09 (т, 1H, J=5,6 Гц), 4,48 (м, 2H), 4,42 (м, 3H), 3,89 (дд,1H, J=8,6, 6,8 Гц), 1,97 (м, 1H), 1,30 (д, 3H, J=7,1 Гц), 0,88 (д, 3H, J=6,8 Гц), 0,83 (д, 3H, J=6,7 Гц).



1-йод-2-оксо-6,9,12,15-тетраокса-3-азаоктадекан-18-овая кислота (I7)

Раствор йодуксусного ангидрида (0,250 г, 0,706 ммоль, 1,1 экв) в безводном ДХМ (1 мл) добавляли к амино-$PEG_{(4)}$-кислоте I6 (0,170 г, 0,642 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (1 мл). Смесь перемешивали в темноте при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали 0,1M HCl, водой, сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 3% MeOH и 0,1% муравьиная кислота в хлороформе до 10% MeOH и 0,1% муравьиная кислота в хлороформе) с получением продукта в виде масла оранжевого цвета (0,118 г, 42%). ЖХ/МС (1,623 мин (ЭР+)), m/z: 433.,98 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,069 (с, 1H), 7,22 (шир с, 1H), 3,79 (т, 2H, J=5,8 Гц), 3,74 (с, 2H), 3,72-3,58 (м, 14H), 3,50-3,46 (м, 2H), 2,62 (т, 2H, J=5,8 Гц).

(ii) (11S,11aS)-аллил-11-(трет-бутилдиметилсилилокси)-8-(3-йодпропокси)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (74)



(a) (S)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-1-(5-метокси-2-нитро-4-(триизопропилсилилсилилокси)бензоил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил трифторметансульфонат (47)

Трифторметансульфоновый ангидрид (28,4 г, 100,0 ммоль, 3,0 экв) добавляли по каплям, в течение 25 минут, к интенсивно перемешиваемому раствору кетона 46 (19,5 г, 30,0 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (550 мл), содержащему 2,6-лутидин (14,4 г, 130,0 ммоль, 4,0 экв) при -50°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов, когда ЖХ/МС показала полное протекание реакции. Органическую фазу промывали последовательно водой (100 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (150 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), и органическую фазу сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 90/10 об/об н-гексан/EtOAc) с получением продукта в виде масла бледно-желтого цвета (19,5 г, 82%). ЖХ/МС (4,391 мин (ЭР+)), m/z: 713,25 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,02 (т, 1H, J=1,9 Гц), 4,75 (м, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,15 (ддд, 1H, J=16,2, 10,3, 2,3 Гц), 2,96 (ддд, 1H, J=16,2, 4,0, 1,6 Гц), 1,28-1,21 (м, 3H), 1,07 (д, 18H, J=7,2 Гц), 0,88 (с, 9H), 0,09 (с, 3H), 0,08 (с, 3H).

(b) (S,E)-(2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-4-(проп-1-енил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил)(5-метокси-2-нитро-4-(триизопропилсилилсилилокси)фенил)метанон (67)

Тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,41 г, 0,35 ммоль, 0,03 экв) добавляли к смеси трифлата 47 (8,4 г, 11,8 ммоль, 1,0 экв), E-1-пропен-1-илбороновой кислоты (1,42 г, 16,5 ммоль, 1,4 экв) и фосфата калия (5,0 г, 23,6 ммоль, 2,0 экв) в безводном диоксане (60 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в течение 120 минут, когда ЖХ/МС показала завершение реакции. Добавляли этилацетат (120 мл) и воду (120 мл), органическую фазу удаляли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 95/5 об/об н-гексан/EtOAc до 90/10 об/об н-гексан/EtOAc) с получением продукта в виде пены желтого цвета (4,96 г, 70%). ЖХ/МС (4,477 мин (ЭР+)), m/z: 605,0 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (с, 1Н), 6,74 (с, 1Н), 5,93 (д, 1Н, J=15,4 Гц), 5,67 (с, 1Н), 4,65 (м, 1Н), 4,04 (м, 2Н), 3,86 (с, 3Н), 2,85 (м, 1Н), 2,71 (м, 1Н), 1,72 (дд,3Н, J=6,8, 1,0 Гц), 1,30-1,22 (м, 3Н), 1,07 (д, 18Н, J=7,2 Гц), 0,87 (с, 9Н), 0,08 (с, 3Н), 0,07 (с, 3Н).

(c) (S,E)-(2-амино-5-метокси-4-(триизопропилсилилсилилокси)фенил)(2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-4-(проп-1-енил)-2,3-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)метанон (68)

Цинковую пыль (22,0 г, 0,33 моль, 37 экв) добавляли, частями в течение 20 минут, к раствору пропенильного промежуточного соединения 67 (5,5 г, 9,1 ммоль, 1,0 экв) в 5% об/об муравьиная кислота/этанол (55 мл), применяя баню со льдом для поддержания температуры между 25-30°С. Через 30 минут, реакционную смесь отфильтровывали через тонкий слой целита®. Целит® промывали этилацетатом (65 мл), и объединенные органические вещества промывали последовательно водой (35 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (35 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 90/10 об/об н-гексан/EtOAc) с получением продукта в виде масла бледно-желтого цвета (3,6 г, 69,0%). ЖХ/МС (4,439 мин (ЭР+)), m/z: 575,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,75 (м, 1Н), 6,40 (шир с, 1Н), 6,28 (м, 1Н), 6,11 (д, 1Н, J=15,4 Гц), 5,53 (м, 1Н), 4,67 (м, 1Н), 4,36 (м, 2Н), 3,93 (шир с, 1Н), 3,84 (шир с, 1Н), 3,73 (с, 3Н), 2,86 (дд, 1Н, J=15,7, 10,4 Гц), 2,73 (дд,1Н, J=15,9, 4,5 Гц), 1,80 (дд, 3Н, J=6,8, 1,3 Гц), 1,35-1,23 (м, 3Н), 1,12 (д, 18Н, J=7,3 Гц), 0,89 (с, 9Н), 0,08 (с, 3Н), 0,07 (с, 3Н).

(d) (S,E)-аллил 2-(2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-4-(проп-1-енил)-2,3-дигидро-1Н-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5-(триизопропилсилилсилилокси)фенилкарбамат (69)

Аллилхлорформиат (0,83 г, 6,88 ммоль, 1,1 экв) добавляли к раствору амина 68 (3,6 г, 6,26 ммоль, 1,0 экв) в безводном ДХМ (80 мл), содержащем безводный пиридин (1,09 г, 13,77 ммоль, 2,2 экв) при -78°С. Сухой лед удаляли, и реакционная смесь нагревалась до комнатной температуры. После перемешивания в течение дополнительных 15 минут, ЖХ/МС показала завершение реакции. Органическую фазу последовательно промывали 0,01N HCl (50 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении, получая в остатке бледно-желтое масло, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (4,12 г, допустимый 100% выход). ЖХ/МС (4,862 мин (ЭР+)), m/z: 659,2 $[M+H]^+$.

(e) (S,E)-аллил 2-(2-(гидроксиметил)-4-(проп-1-енил)-2,3-дигидро-1Н-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5-(триизопропилсилилсилилокси)фенилкарбамат (70)

Неочищенное промежуточное соединение 69 (допустимый 100% выход, 4,12 г, 6,25 ммоль, 1,0 экв) растворяли в смеси уксусной кислоты (70 мл), метанола (10 мл), ТГФ (10 мл) и воды (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 6 часов реакционную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и последовательно промывали водой (2×500 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (300 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-

хроматографии (силикагель, 1/99 об/об метанол/ДХМ до 5/95 об/об метанол/ДХМ) с получением продукта в виде желтого масла и дополнительно извлекали 1 г непрореагировавшего исходного вещества. Данное вещество подвергали таким же условиям реакции, как описано выше, но оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Посредством обработки и очистки, выделяли дополнительный продукт (2,7 г, 79%, 2 стадии) ЖХ/МС (3,742 мин (ЭР+)), m/z: 545,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (м, 1Н), 7,72 (м, 1Н), 6,81 (с, 1Н), 6,37 (м, 1Н), 6,10 (д, 1Н, J=15,8 Гц), 5,97 (м, 1Н), 5,53 (м, 1Н), 5,36 (ддд, 1Н, J=17,2, 3,1, 1,5 Гц), 5,25 (ддд, 1Н, J=10,4, 2,5, 1,3 Гц), 4,78 (м, 1Н), 4,65 (дт, 2Н, J=5,7, 1,3 Гц), 3,84 (м, 3Н), 3,79 (с, 3Н), 3,04 (дд, 1Н, J=16,7, 10,5 Гц), 2,40 (дд,1Н, J=16,0, 4,5 Гц), 1,82 (дд, 3Н, J=6,8, 1,0 Гц), 1,36-1,26 (м, 3Н), 1,14 (д, 18Н, J=7,3 Гц).

(f) (11S,11aS)-аллил-11-гидрокси-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-8-(триизопропилсилилсилилокси)-11,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5Н)-карбоксилат (71)

Безводный диметилсульфоксид (1,16 г, 14,87 ммоль, 3,0 экв) добавляли по каплям к раствору оксалилхлорида (0,94 г, 7,43 ммоль, 1,5 экв) в ДХМ (25 мл) при -78°С в атмосфере азота. Поддерживая температуру при -78°С, через 10 минут добавляли по каплям раствор первичного спирта 70 (2,7 г, 4,96 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (20 мл). Через дополнительные 15 минут, добавляли безводный триэтиламин (2,5 г, 24,78 ммоль, 5,0 экв), и реакционная смесь нагревалась до комнатной температуры. Реакционную смесь последовательно промывали холодной 0,1N HCl (50 мл), насыщенным гидрокарбонатом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), и органический слой сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (2,68 г, допустимый 100% выход). ЖХ/МС (3,548 мин (ЭР+)), m/z: 543,2 $[M+H]^+$.

(g) (11S,11aS)-аллил 11-(трет-бутилдиметилсилилокси)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-8-(триизопропилсилилсилилокси)-11,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5Н)-карбоксилат (72)

Трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (3,93 г, 14,87 ммоль, 3,0 экв) добавляли к раствору карбиноламина 71 (допустимый 100% выход, 2,68 г, 4,96 ммоль, 1,0 экв) и 2,6-лутидина (2,12 г, 19,83 ммоль, 4,0 экв) в безводном ДХМ (40 мл) при 0°С в атмосфере азота. Через 10 минут, реакционную смесь нагревалась до комнатной температуры и ее перемешивали в течение дополнительных 60 минут. Органическую фазу последовательно промывали водой (10 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, хлороформ до 2/98 об/об Метанол/хлороформ) с получением продукта в виде желтого масла (2,0 г, 63%, 2 стадии). ЖХ/МС (4,748 мин (ЭР+)), m/z: 657,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,19 (с, 1Н), 6,86 (м, 1Н), 6,66 (с, 1Н), 6,22 (д, 1Н, J=15,4 Гц), 5,81 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 5,78 (м, 1Н), 5,48 (м, 1Н), 5,11 (д, 1Н, J=5,0 Гц), 5,08 (м, 1Н), 4,58 (дд, 1Н, J=13,4, 5,4 Гц), 4,35 (дд, 1Н, J=13,2, 5,7 Гц), 3,83 (с, 3Н), 3,76 (с, 1Н), 3,00 (дд, 1Н, J=15,6, 11,0 Гц), 2,53 (м, 1Н), 1,81 (дд, 3Н, J=6,8, 0,9 Гц), 1,30-1,18 (м, 3Н), 1,08 (д, 9Н, J=2,3 Гц), 1,06 (д, 9Н, J=2,3 Гц), 0,86 (с, 9Н), 0,25 (с, 3Н), 0,18 (с, 3Н).

(h) (11S,11aS)-аллил-11-(трет-бутилдиметилсилилокси)-8-гидрокси-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5Н)-

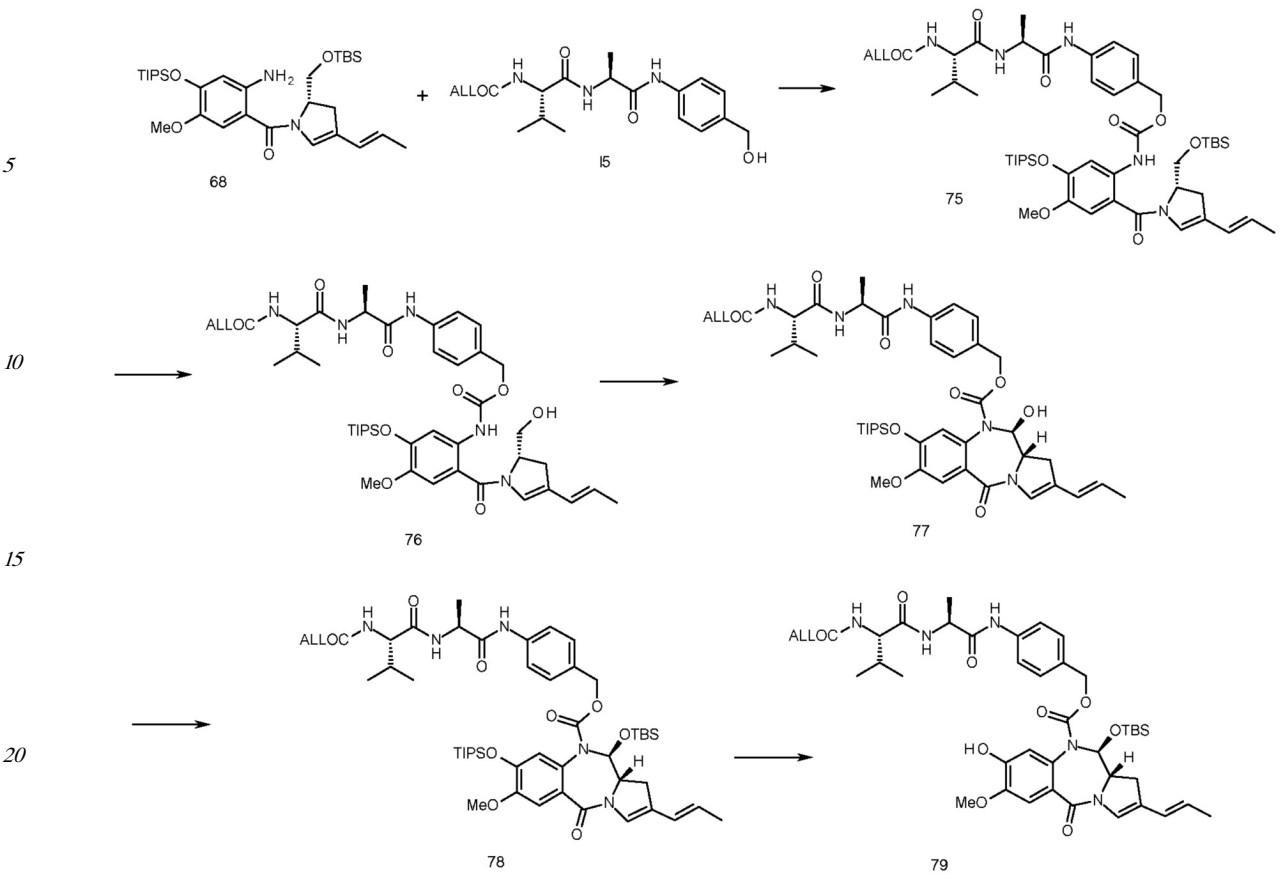
карбоксилат (73)

Дигидрат ацетата лития (0,31 г, 3,04 ммоль, 1,0 экв) добавляли к раствору диазепина 72 (2,0 г, 3,04 ммоль, 1,0 экв) во влажном ДМФА (20 мл) при 25°C и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и последовательно промывали 0,1М лимонной кислотой (50 мл, pH 3), водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 50/50 об/об н-гексан/EtOAc до 25/75 об/об н-гексан/EtOAc) с получением продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета(0,68 г, 45%). ЖХ/МС (3,352 мин (ЭР+)), m/z: 501,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,02 (с, 1Н), 6,66 (м, 1Н), 6,53 (с, 1Н), 6,03 (д, 1Н, J=15,5 Гц), 5,80 (с, 1Н), 5,63 (д, 1Н, J=8,9 Гц), 5,55 (м, 1Н), 5,29 (м, 1Н), 4,87 (м, 2Н), 4,39 (дд, 1Н, J=13,5, 4,2 Гц), 4,20 (дд, 1Н, J=13,2, 5,7 Гц), 3,73 (с, 3Н), 3,59 (м, 1Н), 2,81 (дд, 1Н, J=16,1, 10,5 Гц), 2,35 (д, 1Н, J=15,7 Гц), 1,61 (д, 3Н, J=6,4 Гц), 0,67 (с, 9Н), 0,05 (с, 3Н), 0,00 (с, 3Н).

(i) (11S,11aS)-аллил-11-(трет-бутилдиметилсилилокси)-8-(3-йодпропокси)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5Н)-карбоксилат (74)

Дийодпропан (0,295 г, 1,00 ммоль, 5,0 экв) и карбонат калия (0,028 г, 0,20 ммоль, 1,0 экв) добавляли к раствору фенола 33 (0,100 г, 0,020 ммоль, 1,0 экв) в безводном ацетоне (5 мл). Реакционную смес нагревали при 60°C в течение 6 часов, пока ЖХ/МС не показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 75/25 об/об н-гексан/EtOAc до 50/50 об/об н-гексан/EtOAc) с получением продукта в виде бесцветного масла (0,074 г, 56%). ЖХ/МС (3,853 мин (ЭР+)), m/z: 669,0 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26 (с, 1Н), 6,90 (с, 1Н), 6,68 (с, 1Н), 6,24 (д, 1Н, J=15,3 Гц), 5,87 (д, 1Н, J=8,9 Гц), 5,78 (м, 1Н), 5,53 (м, 1Н), 5,12 (м, 2Н), 4,65 (м, 2Н), 4,41 (м, 1Н), 4,11 (м, 1Н), 3,93 (с, 3Н), 3,81 (м, 1Н), 3,40 (т, 2Н, J=6,7 Гц), 3,05 (дд, 1Н, J=16,3, 10,1 Гц), 2,57 (м, 1Н), 2,34 (м, 2Н), 1,84 (д, 3Н, J=6,6 Гц), 0,92 (с, 9Н), 0,28 (с, 3Н), 0,26 (с, 3Н).

(iii) (11S,11aS)-4-((S)-2-((S)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо) пропанамидо)бензил 11-(трет-бутилдиметилсилилокси)-8-гидрокси-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5Н)-карбоксилат 79)



(a) Аллил-((S)-1-(((S)-1-((4-((((2-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-((E)-проп-1-ен-1-ил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5-((триизопропилсилилсилил)окси)фенил)карбамоил)окси)метил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (75)

Триэтиламин (0,256 мл, 1,84 ммоль, 2,2 экв) добавляли к перемешиваемому раствору амина 68 (0,480 г, 0,835 ммоль, 1,0 экв) и трифосгена (0,089 г, 0,301 ммоль, 0,36 экв) в безводном ТГФ (15 мл) при 5°C (баня со льдом). Протекание изоцианатной реакции регистрировали посредством периодического удаления аликвот из реакционной смеси и гашения метанолом, и проводя ЖХМС анализ. Как только изоцианатная реакция проходила полностью раствор Alloc-Val-Ala-PABOH I5 (0,473 г, 1,25 ммоль, 1,5 экв) и триэтиламина (0,174 мл, 1,25 ммоль, 1,5 экв) в безводном ТГФ (10 мл) быстро добавляли посредством инъекции к свежеполученному изоцианату. Реакционная смесь перемешивалась при 40°C в течение 4 часов с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 20/80 об/об н-гексан/EtOAc до 50/50 об/об н-гексан/EtOAc, затем 1/99 об/об ДХМ/MeOH до 5/95 об/об ДХМ/MeOH) с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (0,579 г, 71%). ЖХ/МС (4,468 мин (ЭР+)), m/z: 978,55 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,63 (шир с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,78 (шир с, 1H), 7,53 (д, 2H, J=8,1 Гц), 7,31 (д, 2H, J=8,6 Гц), 6,76 (с, 1H), 6,59 (д, 1H, J=7,6 Гц), 6,36 (шир с, 1H), 6,04 (д, 1H, J=15,9 Гц), 5,90 (м, 1H), 5,55 (м, 1H), 5,33-5,21 (м, 3H), 5,10 (с, 2H), 4,66 (м, 2H), 4,57 (дд, 2H, J=5,6, 1,0 Гц), 3,98 (дд, 1H, J=7,3, 6,8 Гц), 3,90 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,82 (дд,1H, J=15,4, 9,6 Гц), 2,72 (дд, 1H, J=15,9, 3,5 Гц), 2,17 (м, 1H), 1,78 (дд, 3H, J=6,5, 0,8 Гц), 1,46 (д, 3H, J=7,1 Гц), 1,29 (м, 3H), 1,11 (д, 18H, J=7,1 Гц), 0,97 (д, 3H, J=6,8 Гц), 0,92 (д, 3H, J=6,8 Гц), 0,83 (с, 9H), 0,04 (с, 3H), 0,01 (с, 3H).

(b) Аллил-((S)-1-(((S)-1-((4-((((2-((S)-2-(гидроксиметил)-4-((E)-проп-1-ен-1-ил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5-((триизопропилсилилсилил)окси)фенил)карбамоил)окси)метил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (76)

Силиловый эфир 75 (1,49 г, 1,52 ммоль, 1,0 экв) растворяли в 7:1:1:2 смеси из уксусной кислоты/метанола/тетрагидрофурана/воды (14:2:2:4 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 2 часа реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), последовательно промывали водой, водн. бикарбонатом натрия, затем насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу затем сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 100/0 затем 99/1 до 92/8 об/об ДХМ/MeOH) с получением продукта в виде твердого вещества оранжевого цвета (1,2 г, 92%). ЖХ/МС (3,649 мин (ЭР+)), m/z: 865,44 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,69 (шир с, 1H), 7,53 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,32 (д, 2H, J=8,3 Гц), 6,78 (с, 1H), 6,56 (м, 2H), 6,32 (шир с, 1H), 6,05 (д, 1H, J=14,9 Гц), 5,90 (м, 1H), 5,56 (м, 1H), 5,30 (м, 2H), 5,22 (м, 1H), 5,10 (д, 2H, J=3,1 Гц), 4,73 (м, 1H), 4,64 (м, 1H), 4,57 (д, 2H, J=5,8 Гц), 4,01 (м, 1H), 3,79 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,98 (дд, 1H, J=16,3, 10,2 Гц), 2,38 (дд, 1H, J=16,6, 4,1 Гц), 2,16 (м, 1H), 1,78 (дд,3H, J=6,8, 0,9 Гц), 1,46 (д, 3H, J=7,1 Гц), 1,29 (м, 3H), 1,11 (д, 18H, J=7,4 Гц), 0,97 (д, 3H, J=6,7 Гц), 0,92 (д, 3H, J=6,8 Гц).

(c) (11S,11aS)-4-((S)-2-((S)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензил-11-гидрокси-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-8-(триизопропилсилилсилилокси)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (77)

Безводный диметилсульфоксид (0,180 г, 2,3 ммоль, 3,0 экв) добавляли по каплям к раствору оксалилхлорида (0,147 г, 1,1 ммоль, 1,5 экв) в ДХМ (10 мл) при -78°C в атмосфере азота. Поддерживая температуру при -78°C, через 20 минут, раствор первичного спирта 76 (0,666 г, 0,77 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (10 мл) добавляли по каплям. Через дополнительные 15 минут, добавляли безводный триэтиламин (0,390 г, 3,85 ммоль, 5,0 экв), и реакционная смесь нагревалась до комнатной температуры. Реакционную смесь последовательно промывали холодной 0,1N HCl (10 мл), насыщенным гидрокарбонатом натрия (10 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл). Органический слой затем сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 50/50 об/об н-гексан/EtOAc до 25/75 об/об н-гексан/EtOAc) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,356 г, 54%). ЖХ/МС (3,487 мин (ЭР+)), m/z: 862,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (шир с, 1H), 7,47 (д, 2H, J=7,6 Гц), 7,17 (с, 1H), 7,14 (д, 2H, J=7,5 Гц), 6,86 (шир с, 1H), 6,65 (шир с, 1H), 6,42 (д, 1H, J=7,6 Гц), 6,22 (д, 1H, J=14,4 Гц), 5,80 (м, 1H), 5,40 (м, 1H), 5,53 (м, 1H), 5,32 (м, 1H), 5,21 (д, 2H, J=9,6 Гц), 5,06 (д, 1H, J=12,3 Гц), 4,90 (м, 1H), 4,58 (м, 3H), 3,98 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,50 (м, 1H), 3,05 (дд, 1H, J=16,0, 10,3 Гц), 2,76 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,80 (дд, 3H, J=6,7, 0,8 Гц), 1,44 (д, 3H, J=7,1 Гц), 1,16 (м, 3H), 1,01 (д, 18H, J=6,6 Гц), 0,96 (д, 3H, J=6,8 Гц), 0,92 (д, 3H, J=6,8 Гц).

(d) (11S,11aS)-4-((S)-2-((S)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензил-11-(трет-бутилдиметилсилилокси)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-8-(триизопропилсилилсилилокси)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (78)

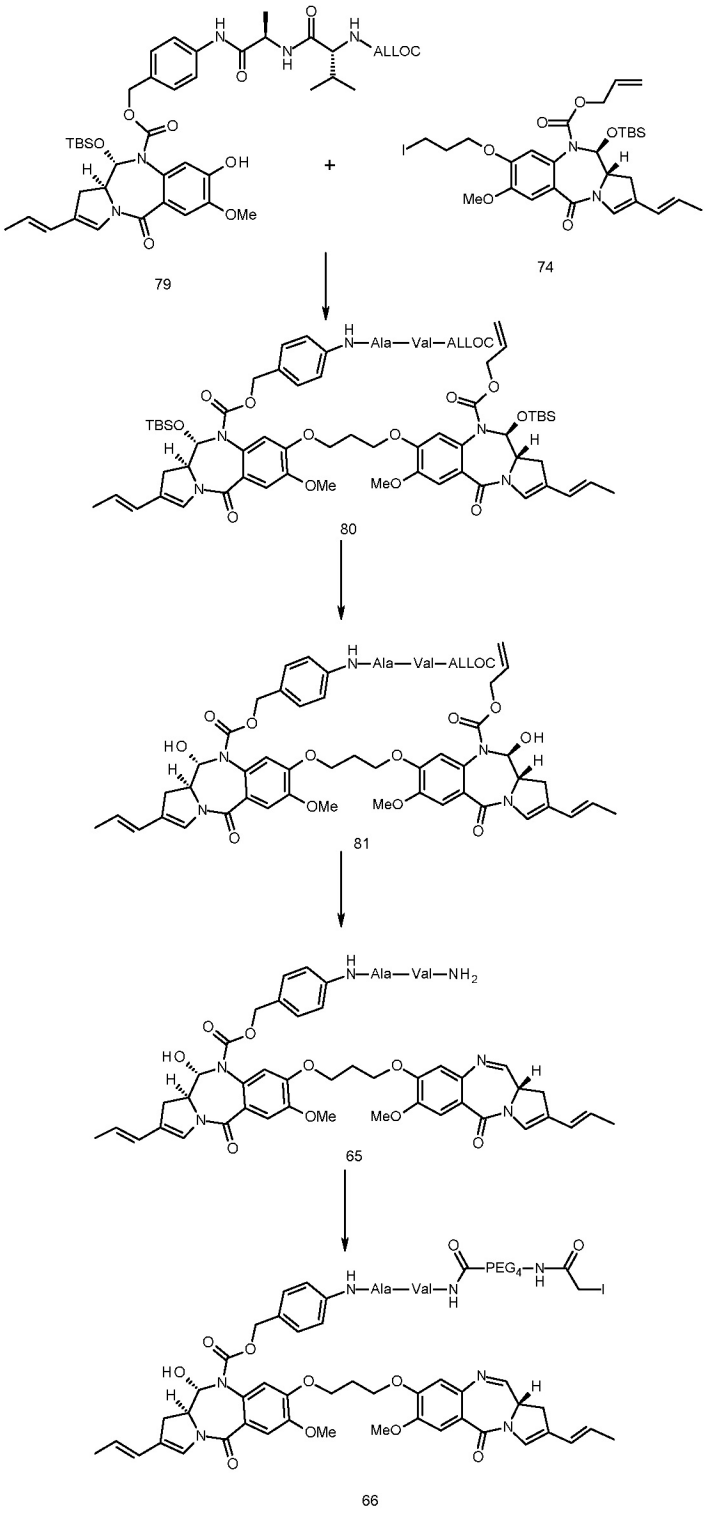
Трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (0,46 г, 1,74 ммоль, 3,0 экв)

добавляли к раствору вторичного спирта 77 (0,5 г, 0,58 ммоль, 1,0 экв) и 2,6-лутидина (0,25 г, 2,32 ммоль, 4,0 экв) в безводном ДХМ (10 мл) при 0°С в атмосфере азота. Через 10 минут, реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 120 минут. Органическую фазу затем последовательно промывали водой (10 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 50/50 об/об н-гексан/EtOAc) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,320 г, 57%). ЖХ/МС (4,415 мин (ЭР+)), m/z: 976,52 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (шир с, 1Н), 7,48 (д, 2Н, J=8,0 Гц), 7,21 (с, 1Н), 7,14 (д, 2Н, J=8,3 Гц), 6,89 (с, 1Н), 6,65 (с, 1Н), 6,38 (д, 1Н, J=7,3 Гц), 6,25 (д, 1Н, J=14,6 Гц), 5,93 (м, 1Н), 5,85 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 5,50 (м, 1Н), 5,34 (м, 1Н), 5,24 (м, 2Н), 5,15 (д, 1Н, J=12,5 Гц), 4,86 (д, 1Н, J=12,2 Гц), 4,62 (м, 3Н), 4,01 (м, 1Н), 3,86 (с, 3Н), 3,78 (м, 1Н), 3,04 (м, 1Н), 2,56 (м, 1Н), 2,20 (м, 1Н), 1,84 (дд,3Н, J=6,6, 0,7 Гц), 1,48 (д, 3Н, J=6,8 Гц), 1,20 (м, 3Н), 1,05 (д, 9Н, J=2,9 Гц), 1,03 (д, 9Н, J=2,9 Гц), 0,99 (д, 3Н, J=6,8 Гц), 0,95 (д, 3Н, J=6,8 Гц), 0,88 (с, 9Н), 0,27 (с, 3Н), 0,14 (с, 3Н).

(e) (11S,11aS)-4-((S)-2-((S)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо) пропанамидо)бензил 11-(трет-бутилдиметилсилилокси)-8-гидрокси-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5Н)-карбоксилат (79)

Дигидрат ацетата лития (0,010 г, 0,10 ммоль, 1,0 экв) добавляли к раствору силилого эфира 78 (0,100 г, 0,10 ммоль, 1,0 экв) во влажном ДМФА (2 мл) при 25°С в течение 3 часов. Реакционную смес затем разбавляли этилацетатом (20 мл) и последовательно промывали 0,1М лимонной кислотой (20 мл, pH 3), водой (20 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 5/95 об/об метанол/ДХМ) с получением продукта в виде масла бледно-желтого цвета (0,070 г, 83%). ЖХ/МС (3,362 мин (ЭР+)), m/z: 820,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (с, 1Н), 7,48 (д, 2Н, J=8,2 Гц), 7,25 (с, 1Н), 7,12 (д, 2Н, J=8,1 Гц), 6,88 (с, 1Н), 6,68 (с, 1Н), 6,47 (д, 1Н, J=7,6 Гц), 6,24 (д, 1Н, J=15,2 Гц), 6,03 (с, 1Н), 5,92 (м, 1Н), 5,84 (д, 1Н, J=8,9 Гц), 5,50 (м, 1Н), 5,34 (м, 1Н), 5,26 (м, 2Н), 5,18 (д, 1Н, J=12,3 Гц), 4,80 (д, 1Н, J=12,4 Гц), 4,66-4,60 (м, 3Н), 4,02 (м, 1Н), 3,95 (с, 3Н), 3,81 (м, 1Н), 3,03 (м, 1Н), 2,57 (м, 1Н), 2,19 (м, 1Н), 1,84 (дд, 3Н, J=6,8, 0,8 Гц), 1,48 (д, 3Н, J=7,1 Гц), 1,00 (д, 3Н, J=6,8 Гц), 0,95 (д, 3Н, J=6,8 Гц), 0,87 (с, 9Н), 0,26 (с, 3Н), 0,12 (с, 3Н).

(iv)(11S,11aS)-4-((20S,23S)-1-йод-20-изопропил-23-метил-2,18,21-триоксо-6,9,12,15-тетраокса-3,19,22-триазатетракозанамидо)бензил-11-гидрокси-7-метокси-8-(3-((S)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-5,11a-дигидро-1Н-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4] диазепин-8-илокси)пропокси)-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1Н-бензо[e] пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5Н)-карбоксилат (66 или DL4)



(a) (11S,11aS)-аллил-8-(3-((11S,11aS)-10-((4-((R)-2-((R)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензилокси)карбонил)-11-(трет-бутилдиметилсилилокси)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-илокси)пропокси)-11-(трет-бутилдиметилсилилокси)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (80)

Карбонат калия (0,030 г, 0,21 ммоль, 1,0 экв) добавляли к раствору фенола 79 (0,175 г, 0,21 ммоль, 1,0 экв) и йодистого линкера 74 (0,214 г, 0,32 ммоль, 1,5 экв) в ацетоне

(10 мл). Реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 75°C в герметично закрытой колбе в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 2/98 об/об метанол/ДХМ до 5/95 об/об метанол/ДХМ) с получением продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,100 г, 35%). ЖХ/МС (4,293 мин (ЭР+)), m/z: 1359,13 $[M]^+$.

(b) (11S,11aS)-аллил-8-(3-((11S,11aS)-10-((4-((R)-2-((R)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензилокси)карбонил)-11-гидрокси-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-илокси)пропокси)-11-гидрокси-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (81)

Фторид тетра-н-бутиламмония (1M, 0,22 мл, 0,22 ммоль, 2,0 экв) добавляли к раствору силилового эфира 80 (0,150 г, 0,11 ммоль, 1,0 экв) в безводном ТГФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, после которых ЖХ/МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и последовательно промывали водой (5 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении, получая в остатке твердое вещество желтого цвета. Очисткой посредством флэш-хроматографии (силикагель, 6/94 об/об метанол/ДХМ до 10/90 об/об метанол/ДХМ) получали продукт в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,090 г, 73%). ЖХ/МС (2,947 мин (ЭР+)), m/z: 1154,0 $[M+Na]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (шир с, 1H), 7,39 (д, 2H, J=7,6 Гц), 7,18 (д, 2H, J=10,6 Гц), 7,10 (м, 3H), 6,86 (д, 2H, J=10,0 Гц), 6,74 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,22 (дд, 2H, J=15,3, 6,6 Гц), 5,85 (м, 2H), 5,74 (м, 3H), 5,52 (м, 2H), 5,22 (м, 1H), 5,00 (м, 2H), 4,57 (м, 6H), 4,41 (м, 2H), 4,09 (м, 4H), 3,85 (м, 11H), 3,06 (м, 2H), 2,76 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 2,08 (м, 1H), 1,79 (д, 6H, J=6,4 Гц), 1,40 (д, 3H, J=6,1 Гц), 0,90 (м, 6H).

(c) (11S,11aS)-4-((R)-2-((R)-2-амино-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензил-11-гидрокси-7-метокси-8-(3-((S)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-илокси)пропокси)-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (65)

Тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,005 г, 0,005 ммоль, 0,06 экв) добавляли к раствору бис-карбиноламина 81 (0,090 г, 0,08 ммоль, 1,0 экв) и пирролидина (16 мкл, 0,20 ммоль, 2,5 экв) в безводном ДХМ (5 мл). Через 20 минут, реакционную смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и последовательно промывали насыщенным хлоридом аммония (5 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали, и растворитель удаляли при пониженном давлении, поучая в остатке неочищенный продукт в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,075 г, допустимый 100% выход). ЖХ/МС (2,060 мин (ЭР+)), m/z: 947,2 $[M+H]^+$.

(d) (11S,11aS)-4-((20S,23S)-1-йод-20-изопропил-23-метил-2,18,21-триоксо-6,9,12,15-тетраокса-3,19,22-триазатетракозанамидо)бензил 11-гидрокси-7-метокси-8-(3-((S)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-илокси)пропокси)-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (66 или DL4)

EDCI (0,015 г, 0,08 ммоль, 1,0 экв) добавляли к раствору амина 65 (допустимый 100% выход 0,075 г, 0,08 ммоль, 1,0 экв) и йодацетамид-PEG_4-кислоты I7 (0,034 г, 0,08 ммоль,

1,0 экв) в безводном дихлорметане (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в темноте. Через 50 минут, дополнительное количество йодацетамид-PEG_4-кислоты I7 (0,007 г, 0,016 ммоль, 0,2 экв) добавляли наряду с дополнительным количеством EDCI (0,003 г, 0,016 ммоль, 0,2 экв). Через всего 2,5 часа, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (15 мл) и последовательно промывали водой (10 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, Хлороформ 100% до 90:10 об/об Хлороформ:Метанол). Чистые фракции объединяли с получением продукта (0,0254 г, 23%, 2 стадии). Неочищенные фракции собирали и очищали посредством препаративной ТСХ (силикагель, 90:10 об/об Хлороформ:Метанол) с получением второй загрузки продукта (0,0036 г, 3%, 2 стадии). ЖХ/МС (2,689 мин (ЭР+)), m/z: 681,0 1/2$[M+2H]^+$.

Следует принимать во внимание, что соединения, синтезированные в данном Примере 1, могут быть конъюгированы с анти-DLL3 антителоами, как раскрыто в данном документе для предоставления раскрытых ADC 1-5.

Пример 2

Генерация Анти-DLL3 антитело

Анти-DLL3 мышиные антитела получали следующим образом. При первой кампании иммунизации, троих мышей (по одной от каждого из следующих штаммов: Balb/c, CD-1, FVB) инокулировали человеческим DLL3-fc белком (hDLL3-Fc), эмульгированным с равным объемом TiterMax® илиадъювантом из квасцов. hDLL3-Fc гибридную конструкцию приобретали от Adipogen International (Каталог №. AG-40A-0113). Первоначальную иммунизацию проводили эмульсией 10 мкг hDLL3-Fc на мышь в TiterMax. Мышей затем иммунизировали один раз в две недели 5 мкг hDLL3-Fc на мышь в адъюванте из квасцов. Окончательная инъекция перед гибридизацией составляла 5 мкг hDLL3-Fc на мышь в PBS.

При проведении второй кампании иммунизации шесть мышей (по две от каждого из следующих штаммов: Balb/c, CD-1, FVB), инокулировали человеческим DLL3-His белком (hDLL3-His), эмульгированным с равным объемом TiterMax® или адъювант из квасцов. Рекомбинантный hDLL3-His белок очищали из супернатантов клеток CHO-S, сконструированных для сверхэкспрессии hDLL3-His. Первоначальную иммунизацию проводили с эмульсией 10 мкг hDLL3-His на мышь в TiterMax. Мышей затем иммунизировали один раз в две недели 5 мкг hDLL3-His на мышь в адъюванте из квасцов. Последнюю инъекцию проводили с клетками 2×10^5 HEK-293T, сконструированн для сверхэкспрессии hDLL3.

Аналитические тесты методом твердофазного ELISA применяли для скрининга мышиных сывороток на мышиные IgG антитела, специфичные для человеческого DLL3. Положительный сигнал свыше фон указывал на антитела, специфичные для DLL3. Вкратце, 96-луночные планшеты (VWR International, Кат. #610744) покрывали рекомбинантными DLL3-His при 0,5 мкг/мл в покрывающем буфере для ELISA в течение ночи. Посредством промывки с использованием PBS, содержащего0,02% (об/об) Tween 20, лунки блокировали 3% (м/о) БСА в PBS, 200 мкл/лунку в течение 1 часа при комнатной температуре (КТ). Мышиную сыворотку титровали (1:100, 1:200, 1:400, и 1:800) и добавляли в DLL3-покрытые планшеты при 50 мкл/лунку и инкубировали при КТ в течение 1 часа. Планшеты промывали и затем инкубировали с 50 мкл/лунку HRP-

меченых козьих анти-мышиных IgG, разбавленных 1:10,000 в 3% BSA-PBS или 2% FCS в PBS в течение 1 часа при КТ. Планшеты снова промывали и 40 мкл/лунку раствора TMB-субстрата (Thermo Scientific 34028) добавляли в течение 15 минут при КТ. После проявления, равный объем 2N H_2SO_4 добавляли, чтобы остановить проявление субстрата, и планшеты анализировали на спектрофотометре при OD 450.

Сероположительных иммунизированных мышей умерщвляли и дренирующие лимфатические узлы (подколенные, паховые и медиальные подвздошные) вскрывали и использовали в качестве источника клеток, пролуцирующих антитела. Клеточные суспензии B-клеток (приблизительно 229×10^6 клеток от hDLL3-Fc-иммунизированных мышей, и 510×10^6 клеток от hDLL3-His-иммунизированных мышей) гибридизировали с несекретирующими P3x63Ag8.653 клетками миеломы при отношении 1:1 посредством клеточной электрогибридизации, используя модель BTX Hybrimmune System (BTX Harvard Apparatus). Клетки ресуспендировали в среде для селекции гибридом, состоящей из DMEM-среды, дополненной азасерином, 15% сывороткой зародышевого клона I, 10% BM Condimed (Roche Applied Sciences), 1 мМ заменимых аминокислот, 1 мМ HEPES, 100 МЕ пенициллин-стрептомицин и 50 мкМ 2-меркаптоэтанолом, и культивировали в четырех колбах T225 в 100 мл селекционной среды на колбу. Колбы помещали в увлажняемый при 37°C инкубатор, содержащий 5% CO_2 и 95% воздух на шесть - семь дней.

На шестой или седьмой день после гибридизаций клетки из библиотеки гибридом собирали из колб и помещали в планшеты по одной клетке на лунку (используя сортировщик клеток FACSAria I) в 200 мкл дополненной селекционной среды для гибридом (как описано выше) в 64 Falcon 96-луночных планшетов, и 48 96-луночных планшетов для проведения кампании иммунизации hDLL3-His. Оставшуюся часть библиотеки хранили в жидком азоте.

Гибридомы культивировали в течение 10 дней, и супернатанты подвергали скринингу на антитела, специфичные к hDLL3, используя проточную цитометрию, проводимую следующим образом. 1×10^5 на лунку клеток HEK-293T, сконструированных для сверхэкспрессии человеческого DLL3, мышиного DLL3 (предварительно окрашенного красителем), или обезьяньего DLL3 (предварительно окрашенного Dylight800) инкубировали в течение 30 минут с 25 мкл гибридомного супернатанта. Клетки промывали PBS/2% FCS, и затем инкубировали с использованием 25 мкл на образец DyeLight 649-меченых козьих-анти-мышиных IgG, специфичного Fc фрагмента, вторично разбавленного 1:300 в PBS/2%FCS. После 15-минутной инкубации клетки дважды промывали PBS/2%FCS и ресуспендировали в PBS/2%FCS с DAPI и анализировали посредством проточной цитометрии для флуоресцентного превышения клеток, окрашенных изотипным контрольным антителом. Оставшиеся неиспользованные клетки библиотеки гибридом замораживали в жидком азоте для будущего тестирования и скрининга библиотеки.

Кампания иммунизации hDLL3-His давала на выходе приблизительно 50 мышиных анти-hDLL3 антител, а кампания иммунизации hDLL3-Fc давала на выходе приблизительно 90 мышиных анти-hDLL3 антител.

Пример 3

Секвенирование Анти-DLL3 антитело

На основании приведенного выше, несколько иллюстративных различающихся моноклональных антител, которые связывают иммобилизованный человеческий DLL3 или клетки h293-hDLL3 с явно высокой аффинностью, были выбраны для секвенирования

и дальнешего анализа. Как показано в табличном виде на ФИГ. 3А и 3В, анализ последовательностей вариабельных областей легкой цепи (ФИГ. 3А) и вариабельных областей тяжелой цепи (ФИГ. 3В) из отобранных моноклональных антител, генерируемых в Примере 2, подтвердил, что многие из них имели новые области, определяющие комплементарность, и часто проявляли новые расположения VDJ. Следует отметить, что области, определяющие комплементарность, и каркасные области, приведенные на ФИГУРАХ. 3А и 3В, определены по Kabat et al. (выше), с использованием патентованной версии базы данных Abysis.

Первоначально отобранные гибридомные клетки, экспрессирующие желательные антитела лизировали в реагенте Trizol® (Trizol® Plus RNA Purification System, Life Technologies) для получения РНК, кодирующих антитела. Между 10^4 и 10^5 клеток ресуспендировали в 1 мл Trizol и встряхивали интенсивно после добавления 200 мкл хлороформа. Образцы затем центрифугировали при 4°С в течение 10 минут, и водную фазу переносили в свежую микроцентрифужную пробирку и добавляли равный объем 70% этанола. Образец загружали на колонку RNeasy Mini spin, помещали в 2 мл пробирку-сборник и обрабатывали в соответствии с инструкциями изготовителя. Общую РНК экстрагировали элюированием, непосредственно на мембрану спин-колонки 100 мкл воды, не содержащей РНК-азы. Качество прпаратов РНК определяли посредством фракционирования 3 мкл в 1% агарозном геле перед хранением при - 80°С до использования.

Вариабельную область тяжелой цепи Ig каждой гибридомы амплифицировали, используя смесь 5'-праймеров, содержащую 32 мышиных специфичных лидерных последовательностей праймеров, разработанных для целенаправленного действия на полный мышиный набор V_H в комбинации с 3' мышиным Сγ праймером, специфичным для всех мышиных изотипов Ig. Аналогично, смесь праймеров, содержащая 32 5' Vκ лидерных послеовательностей разработанных для амплификации каждой из мышиных семейств Vκ, применяли в комбинации с единственным обратным праймером, специфичным к мышиной каппа константной области, чтобы амплифицировать и секвенировать каппа легкую цепь. Для антител, содержащих лямбда легкую цепь, амплификацию проводили, используя три 5' V_L лидерных последовательности в комбинации с одним обратным праймером, специфичным к мышиной лямбда константной области. V_H и V_L транскрипты амплифицировали из 100 нг общей РНК, используя набор Qiagen One Step RT-ПЦР следующим образом. Всего восемь реакций ОТ-ПЦР проводили для каждой гибридомы, четыре для Vκ легкой цепи и четыре для Vγ тяжелой цепи. Реакционные смеси для ПЦР включали 3 мкл РНК, 0,5 мкл 100 мкМ праймеров либо тяжелой цепи или каппа легкой цепи (синтезированных по заказу Integrated Data Technologies), 5 мкл 5× буфера ОТ-ПЦР буфер, 1 мкл dNTP, 1 мкл смеси ферментов, содержащей обратную транскриптазу и ДНК-полимеразу, и 0,4 мкл ингибитора рибонуклеазы RNasin (1 единица). Программой термоциклера являлась стадия ОТ 50°С в течение 30 минут, 95°С в течение 15 минут с последующими 30 циклами из (95°С в течение 30 секунд, 48°С в течение 30 секунд, 72°С в течение 1 минуты). Затем проводили конечную инкубацию при 72°С в течение 10 минут.

Экстрагированные продукты ПЦР секвенировали, используя такие же специфичные праймеры вариабельной цепи, как описано выше, для амплификации вариабельных областей. Чтобы получить продукты ПЦР для прямого секвенирования ДНК, их очищали, используя набор для очистки ПЦР QIAquick™ (Qiagen), в соответствии с протоколом изготовителя. ДНК элюировали из спин-колонки, используя 50 мкл

стерильной воды, и затем секвенировали непосредственно из обоих цепей. Нуклеотидные последовательности анализировали, используя программный инструмент IMGT для анализа последовательностей (http://www.imgt.org/IMGTmedical/ последовательност_анализ.html), чтобы идентифицировать зародышевые генные элементы V, D и J с наивысшей гомологией последовательностей. Полученные последовательности сравнивали с известными последовательностями зародышевых ДНК Ig V- и J-областей посредством выравнивания генов V_H и V_L с базой данных для мышиной зародышевой линии, применяя патентованную базу данных антител.

Более конкретно, ФИГ. 3A отображает смежные аминокислотные последовательности многочисленных новых мышиных вариабельных областей легкой цепи из анти-DLL3 антитело и иллюстративные гуманизированные вариабельные области легкой цепи, полученные из представительных мышиных легких цепей. Аналогично, ФИГ. 3B отображает смежные аминокислотные последовательности многочисленных новых мышиных вариабельных областей тяжелой цепи из таких же анти-DLL3 антитело и иллюстративные гуманизированные вариабельные области тяжелой цепи, производные от таких же мышиных антител, предоставляющих гуманизированные легкие цепи. Мышиные аминокислотные последовательности вариабельной области легкой и тяжелой цепи предоставлены в SEQ ID NO: 21-387, нечетные номера, в то время как гуманизированные аминокислотные последовательности вариабельной области легкой и тяжелой цепи предоставлены в SEQ ID NO: 389-407, нечетные номера.

Таким образом, взятые вместе ФИГ. 3A и 3B предоставляют снабженные аннотациями последовательности ряда функциональных мышиных анти-DLL3 антитело (называемые SC16.3, SC16.4, SC16,5, SC16.7, SC16.8, SC16.10, SC16.11, SC16.13, SC16.15, SC16.18, SC16.19, SC16.20, SC16.21, SC16.22, SC16.23, SC16.25, SC16.26, SC16.29, SC16.30, SC16.31, SC16.34, SC16.35, SC16.36, SC16.38, SC16.41, SC16.42, SC16.45, SC16.47, SC16.49, SC16,50, SC16,52, SC16,55, SC16,56, SC16,57, SC16,58, SC16.61, SC16.62, SC16.63, SC16.65, SC16.67, SC16.68, SC16.72, SC16.73, SC16.78, SC16.79, SC16.80, SC16.81, SC16.84, SC16.88, SC16.101, SC16.103, SC16.104, SC16.105, SC16.106, SC16.107, SC16.108, SC16.109, SC16.110, SC16.111, SC16.113, SC16.114, SC16.115, SC16.116, SC16.117, SC16.118, SC16.120, SC16.121, SC16.122, SC16.123, SC16.124, SC16.125, SC16.126, SC16.129, SC16.130, SC16.131, SC16.132, SC16.133, SC16.134, SC16.135, SC16.136, SC16.137, SC16.138, SC16.139, SC16.140, SC16.141, SC16.142, SC16.143, SC16.144, SC16.147, SC16.148, SC16.149 и SC16.150) и иллюстративных гуманизированных антител (называемые hSC16.13, hSC16.15, hSC16.25, hSC16.34 и hSC16,56). Следует отметить, что эти же самые обозначения могут относиться к клону, который продуцирует субъектное антитело и, собственно, применение любого конкретного обозначения должно интерпретироваться в контексте окружающего описания.

Для целей рассматриваемой заявки SEQ ID NO каждого конкретного антитела представляют собой последовательные нечетные номера. Таким образом mAb SC16.3 содержит аминокислотные SEQ ID NO: 21 и 23 для вариабельных областей легкой и тяжелой цепи, соответственно. В данной связи SC16.4 содержит SEQ ID NO: 25 и 27, SC16,5 содержит SEQ ID NO: 29 и 31 и т.д. Соответствующая последовательность нуклеиновой кислоты для каждой аминокислотной последовательности антитела включена в прилагаемый список последовательностей и имеет SEQ ID NO, непосредственно предшествующий соответствующему аминокислотному SEQ ID NO. Таким образом, например, SEQ ID NO V_L и V_H антитела SC16.3 представляют собой 21 и 23, соответственно, и SEQ ID NO последовательностей нуклеиновых кислот V_L и

V_H антитела SC16.3 представляют собой SEQ ID NO: 20 и 22, соответственно.

В отношении приведенных последовательностей, следует отметить, что, вследствие аномалий при секвенировании, некоторые последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи были преждевременно процессированы во время проведения методики. Это привело к пропуску одной или более аминокислот в приведенной каркасной 4 последовательности. В таких случаях совместимые аминокислоты (определенные посредством обзора соответствующих последовательностей от других клонов) доставляли к полной по существу субъектной последовательности вариабельной области. Например, остатки "IK" добавляли к терминальному концу последовательности легкой цепи SC16.22 последовательност на ФИГ. 3A (SEQ ID NO: 73) для обеспечения функциональной вариабельной области легкой цепи с полным каркасом 4. Основания, кодирующие добавленные аминокислоты аналогично добавляли к соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 72) для гарантии согласованности. В каждом таком случае на ФИГ 3A и 3B, (но не в прилагаемом списке последовательностей) добавленные аминокислоты являются подчеркнутыми и выделенными жирным шрифтом, чтобы, таким образом, быть легко идентифицируемыми.

Пример 4

Генерация химерных и гуманизированных анти-DLL3 антител

Как упоминается выше, указанные некоторые мышиные антитела из Примера 2 (SC16.13, SC16.15, SC16.25, SC16.34 и SC16.56) применялись для получения из них химерных антител, содержащих человеческие константные области с мышиными вариабельными областями, и гуманизированных антител, содержащих мышиные CDR, привитые к человеческому акцепторному антителу. В предпочтительных вариантах осуществления эти полученные антитела (химерные или гуманизированные) могут быть включены в раскрытые конъюгаты DLL3.

Более конкретно, химерные анти-DLL3 антитела генерировали с использованием методов, принятых в данной области, следующим образом. Общую РНК экстрагировали из гибридом и амплифицировали, как приведено в Примере 3. Данные, касающиеся генных сегментов V, D и J V_H и V_L цепей мышиных антител, получали из производных последовательностей нуклеиновых кислот. Наборы праймеров, специфичных к лидерной последовательности V_H и V_L цепи антитела, создавали, используя следующие сайты рестрикции: AgeI и XhoI для V_H фрагментов, и XmaI и DraIII для V_L фрагментов. Продукты ПЦР очищали с использованием набора Qiaquick для очистки продуктов ПЦР (Qiagen), с последующей обработкой рестрикционными ферментами AgeI и XhoI для V_H фрагментов и XmaI и DraIII для V_L фрагментов. V_H и V_L обработанные ПЦР продукты очищали и лигировали, соответственно, в вектор экспрессии константной области тяжелой цепи человеческого IgG1 (SEQ ID NO. 6) или вектор экспрессии константной области легкой цепи человеческой каппа C_L (SEQ ID NO. 5).

Реакции лигирования проводили следующим образом: в общем объеме 10 мкл с использованием 200Ед T4-ДНК Лигазы (New England Biolabs), 7,5 мкл обработанного и очищенного ген-специфичного продукта ПЦР и 25 нг линеаризованного вектора ДНК. Компетентные бактерии E. coli DH10B (Life Technologies) трансформировали посредством теплового шока при 42°C с использованием 3 мкл продукта лигирования и помещали в планшеты с ампициллином при концентрации 100 мкг/мл. После очистки и обработки амплифицированных продуктов лигирования, V_H фрагмент клонировали

в сайты рестрикции AgeI-XhoI вектора экспрессии pEE6.4HuIgG1 (Lonza), а V_L фрагмент клонировали в сайты рестрикции XmaI-DraIII вектора экспрессии pEE12.4Hu-Каппа (Lonza).

Химерные антитела экспрессировали посредством со-трансфекции клеток HEK-293T с использованием векторов экспрессии pEE6.4HuIgG1 и pEE12.4Hu-Каппа. Перед трансфекцией клетки HEK-293T культивировали в 150 мМ планшетах при стандартных условиях в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM), дополненной 10% инактивированным теплом FCS, 100 мкг/мл стрептомицина и 100 Ед/мл пенициллина G. Для преходящих трансфекций клетки выращивали до 80% конфлюентности. 12,5 мкг каждого из ДНК векторов pEE6.4HuIgG1 и pEE12.4Hu-Каппа добавляли к 50 мкл реагента трансфекции HEK-293T в 1,5 мл Opti-MEM. Смесь инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре и помещали в планшеты. Супернатанты собирали через три - шесть дней после трансфекции. Супернатанты культур, содержащие рекомбинантные химерные антитела, осветляли от клеточного дебриса центрифугированием при 800×g в течение 10 минут и хранили при 4°C. Рекомбинантные химерные антитела очищали посредством аффинной хроматографии с Белком A.

Те же самые мышиные анти-DLL3 антитела (например, SC16.13, SC16.15, SC16.25, SC16.34 и SC16.56) также получали для получения производных CDR-привитых или гуманизированных антител. В этой связи, мышиные антитела гуманизировали с использованием патентованного осуществляемого компьютером метода CDR-прививки (Abysis Database, UCL Business) и стандартных методов молекулярного конструирования следующим образом. Человеческие вариабельные области каркасных областей были разработаны на основании наивысшей гомологии между каркасными последовательностями и последовательностями канонических структур CDR антител человеческого эмбрионального типа, и каркасными последовательностями и CDR соответствующих мышиных антител. С целью анализа отнесение аминокислот к каждому из доменов CDR было сделано в соответствии с нумерацией Kabat et al.. Как только вариабельные области были выбраны, их генерировали из синтетических генных сегментов (Integrated DNA Technologies). Гуманизированные антитела клонировали и экспрессировали с использованием молекулярных методов, описанных выше для химерных антител.

Генетические композиции для выбранных человеческих акцепторных вариабельных областей показаны в ТАБЛИЦЕ 3 непосредственно ниже для каждого из гуманизированных антител. Последовательности, отображенные в ТАБЛИЦЕ 3, соответствуют аннотированным последовательностям тяжелой и легкой цепи, приведенных на ФИГУРАХ. 3A и 3B для рассматриваемых клонов. Более конкретно, данные, приведенные в ТАБЛИЦЕ 3 ниже, соответствуют последовательностям смежных вариабельных областей, приведенным как SEQ ID NO: 389 и 391 (hSC16.13), SEQ ID NO: 393 и 395 (hSC16.15), SEQ ID NO: 397 и 399 (hSC16.25), SEQ ID NO: 401 и 403 (hSC16.34) и SEQ ID NO: 405 и 407 (hSC16.56). Кроме генетической композиции, ТАБЛИЦА 3 показывает, что в этих выбранных вариантах осуществления, никакие каркасные изменения или обратными мутации не были необходимыми для поддержания благоприятных свойств связывания выбранных антител. Конечно, в других CDR привитых конструкциях следует принимать во внимание, что такие каркасные изменения или обратные мутации могут быть желательными и, как таковые, явным образом рассматриваются в пределах объема рассматриваемого изобретения.

ТАБЛИЦА 3

mAb	Челов. VH	Челов. DH	Челов. JH	FW изменения	Челов. VK	Челов. JK	FW изменения
hSC16.13	IGHV2-5*01	IGHD1-1	JH6	Отсутств.	IGKV1-39*01	JK1	Отсутств.
hSC16.15	IGHV1-46*01	IGHD2-2	JH4	Отсутств.	IGKV1-13*02	JK4	Отсутств.
hSC16.25	IGHV2-5*01	IGHD3-16	JH6	Отсутств.	IGKV6-21*01	JK2	Отсутств.
hSC16.34	IGHV1-3*02	IGHD3-22	JH4	Отсутств.	IGKV1-27*01	JK1	Отсутств.
hSC16.56	IGHV1-18*01	IGHD2-21	JH4	Отсутств.	IGKV3-15*01	JK2	Отсутств.

Несмотря на то, что никакие остатки не были изменены в каркасных областях, в один из гуманизированных клонов (hSC16.13) были введены мутации CDR2 тяжелой цепи для решения проблем стабильности. Аффинность связывания антитела с модифицированной CDR проверяли, чтобы гарантировать ее эквивалентность с соответствующим либо химерным или мышиным антителом.

После гуманизации всех выбранных антител посредством прививки CDR, полученные в результате аминокислотные последовательности вариабельной области легкой и тяжелой цепи анализировали, чтобы определить их гомологию по отношению к мышиной донорной и человеческой акцепторной вариабельных областей легкой и тяжелой цепи. Результаты, показанные в ТАБЛИЦЕ 4 непосредственно ниже, отображают, что гуманизированные конструкции сопоставимо проявляли более высокую гомологию по отношению к человеческим акцепторным последовательностям, чем к мышиным донорным последовательностям. Более конкретно, мышиные вариабельные области тяжелой и легкой цепи показывают аналогичный общий процент гомологии с наиболее близким совпадением с генами человеческого эмбрионального типа (85%-93%) по сравнению с гомологией гуманизированных антител и белковых последовательностей донорной гибридомы (74%-83%).

ТАБЛИЦА 4

mAb	Гомология с человеческими (акцептор CDR)	Гомология с мышиным родительскими (донор CDR)
hSC16.13 HC	93%	81%
hSC16.13 LC	87%	77%
hSC16.15 HC	85%	83%
hSC16.15 LC	85%	83%
hSC16.25 HC	91%	83%
hSC16.25 LC	85%	79%
hSC16.34 HC	87%	79%
hSC16.34 LC	85%	81%
hSC16.56 HC	87%	74%
hSC16.56 LC	87%	76%

При тестировании, и, как будет обсуждаться более подробно ниже, каждая из полученных гуманизированных конструкций проявляла благоприятные характеристики связывания, приблизительно сопоставимые с характеристиками, показанными мышиными родительскими антителами.

Пример 5

Характеристики анти-DLL3 антител

Применяли различные методы, чтобы проанализировать характеристики связывания и иммунохимические характеристики выбранных модуляторов DLL3 антител, генерируемых, как приведено выше. Конкретно, ряд модуляторов антител были охарактеризованы по аффинности, кинетике, биннингу, расположению связывания и перекрестной реактивности по отношению к распознаванию человеческих, обезьяньих, крысиных и мышиных антигенов (т.е., с использованием клеток и конструкций белка DLL3) посредством принятых в данной области методов, включающих проточную цитометрию. Константу аффинности и кинетические константы k_{on} и k_{off} выбранных

модуляторов измеряли, используя анализ интерферометрии биослоя на ForteBio RED (ForteBio, Inc.) или поверхностный плазмонный резонанс с использованием Biacore 2000, каждый в соответствии с инструкциями изготовителя.

Результаты характеризации приведены в табличной форме на ФИГ. 5, где можно видеть, что выбранные модуляторы в целом проявляли относительно высокие аффинности в наномолярном диапазоне и, во многих случаях, имели перекрестную реактивность. На ФИГ. 5 дополнительно приведены эмпирически определяемые бины антител, а также домен DLL3, связанный рассматриваемый антителом, как определяют, используя опосредованную дрожжами экспрессию фрагмента антигена, таким образом, как описано более подробно в Примере 6 непосредственно ниже.

Что касается биннинга антител, ForteBio RED применяли в соответствии с инструкциями изготовителя, чтобы идентифицировать конкурирующие антитела, которые связаны с одинаковыми или различными бинами. Вкратце, референтное антитело (Ab1) захватывалось на анти-мышином чипе захвата, затем высокую концентрацию несвязывающего антитела применяли для блокирования чипа и отмечали исходный уровень. Мономерное, рекомбинантное человеческое DLL3-Flag (Adipogen International) затем захватывали специфичным антителом (Ab1), и наконечник погружали в лунку либо с таким же антителом (Ab1) в качестве контроля или в лунку с отличающимся тестируемым антителом (Ab2). Если с новым антителом наблюдали дополнительное связывание, тогда определяли, что Ab1 и Ab2 находятся в различных бинах. Если не происходит дополнительного связывания, как определяют посредством сравнения уровней связывания с контрольным Ab1, тогда определяют, что Ab2 находится в том же самом бине. Как известно в данной области, данный процесс может распространяться на скрининг крупных библиотек уникальных антител с использованием полного ряда антител, представляющих уникальные бины в 96-луночном планшете. В рассматриваемом случае, данный процесс биннинга показал, что скринируемые антитела связаны с по меньшей мере девятью различными бинами (обозначаемыми как Бины A - I на ФИГ. 5) на белке DLL3. На основании кажущегося размера антигена DLL3 (где ECD равен приблизительно 56 кД) и разрешения используемой методологии биннинга, полагают, что девять идентифицированных бинов представляют большинство бинов, присутствующих на внеклеточном антигене DLL3.

В дополнение к оценке иллюстративных модуляторов, как приведено выше, проводили проточную цитометрию, для подтверждения того, что выбранные SC16 модуляторы антитела могут иммуноспецифически ассоциироваться с человеческим DLL3, и, чтобы определить происходит ли перекрестное взаимодействие таких же антител с обезьяньим, крысиным и/или мышиным DLL3. Более конкретно, иллюстративные мышиные антитела анализировали посредством проточной цитометрии, используя FACSCanto II и клетки 293, сверхэкспрессирующие мышиный, крысиный, обезьяний или человеческий DLL3. В некоторых случаях, иллюстративные мышиные модуляторы анализировали посредством проточной цитометрии, используя FACSCanto II и дрожжевые клетки, проявляющие обезьяний DLL3, используя методы, описанные Cochran et al. (J Immunol Methods. 287 (1-2):147-158 (2004).

На основании проточной цитометрии было обнаружено, что все выбранные модуляторы антител связываются с человеческим DLL3, сверхэкспрессируемым на клетках 293 (данные не показаны), в то время, как было обнаружено, что ряд тестируемых антител перекрестно взаимодействуют с обезьяньим и/или мышиным DLL3 (все антитела, взаимодействующие с мышиным, также взаимодействовали с крысиным). В данной связи, и как приведено на ФИГ. 5, было обнаружено, что восемь

из тринадцати модуляторов, которые иммуноспецифически взаимодействуют с человеческим DLL3, также взаимодействуют с мышиным (или крысиным) DLL3. Было обнаружено, что, конкретно, mAbs SC16.4, SC16.8, SC16.15, SC16.34, SC16.39, SC16.46, SC16.51 и SC16.56 перекрестно взаимодействуют с мышиным DLL3 в большей или меньшей степени, в то время как mAbs SC16.7, SC16.10, SC16.13, SC16.25 и SC16.65 заметно не ассоциировались с мышиным DLL3. Такие результаты не являются неожиданными с учетом того, что мышиный DLL3 является приблизительно на 83% гомологичным с изоформой 2 человеческого DLL3. Следует принимать во внимание, что эта кросс-реактивность может преимущественно использоваться в контексте рассматриваемого изобретения посредством применения животных моделей при открытии и разработке лекарственных средств.

Кроме проведения вышеуказанных аналитических тестов, гуманизированные конструкции hSC16.13, hSC16.15, hSC16.25, hSC16.34 и hSC16.56 из Примера 4 анализировали, чтобы определить, изменил ли заметно процесс прививки CDR их характеристики связывания. В этой связи, гуманизированные конструкции (CDR привитые) сравнивали с “традиционными” химерными антителами, содержащими вариабельные домены тяжелой и легкой цепи мышиного родительского (или донорного) антитела и человеческую константную область, по существу эквивалентную области, используемой в гуманизированных конструкциях. С использованием этих конструкций проводили поверхностный плазмонный резонанс (SPR), используя Biacore 2000 (GE Healthcare) для идентификации каких-либо малозаметных изменений констант скорости, привнесенных процессом гуманизации.

На основании концентрационных рядов по 25 и 12,5 нМ человеческого антигена DLL3, и, используя модель связывания Лэнгмюра 1:1, оценивали, что K_D связывания антитела SC16.15 с человеческим антигеном DLL3 равна 0,2 нМ. Аналогичные эксперименты затем проводили с другими гуманизированными конструкциями и химерными конструкциями, для демонстрации того, что они сохраняют терапевтические значения аффинности (данные не показаны). Такие результаты демонстрируют, что процесс гуманизации не оказывал существенного воздействия на аффинность модуляторов и показали, что они являются жизнеспособными кандидатами для применения в раскрытых DLL3 ADC.

Пример 6

Картирование доменов и эпитопов анти-DLL3 антител

Чтобы охарактеризовать и позиционировать эпитопы, с которыми раскрытые конъюгаты антитела DLL3 с лекарственным средством ассоциируются или связывается, выполняли картирование эпитопов на доменном уровне на многочисленных иллюстративных антителах, используя модификацию протокола, описанного Cochran et al., 2004 (выше). Вкратце, индивидуальные домены DLL3, содержащие специфичные аминокислотные последовательности, экспрессировали на поверхности дрожжей, и связывание выбранными DLL3 антителами определяли посредством проточной цитометрии.

Более конкретно, плазмидные конструкции дрожжевого фенотипа создавали для экспрессии следующих конструкций: внеклеточного домена DLL3 (аминокислоты 27-466); химеры DLL1-DLL3, которая состоит из N-терминальной области и домена DSL DLL1 (аминокислоты 22-225), гибридизированного с EGF-подобными доменами 1-6 DLL3 (аминокислоты 220-466); химеры DLL3-DLL1, которая состоит из N-терминальной области и домена DSL DLL3, (аминокислоты 27-214), гибридизированного с EGF-подобными доменами 1-8 DLL1 (аминокислоты 222-518); EGF-подобного домена #1

(аминокислоты 215-249); EGF-подобного домена #2 (аминокислоты 274-310); EGF-подобных доменов #1 и #2 (аминокислоты 215-310); EGF-подобного домена #3 (аминокислоты 312-351); EGF-подобного домена #4 (аминокислоты 353-389); EGF-подобного домена #5 (аминокислоты 391-427); и EGF-подобного домена #6 (аминокислоты 429-465). (Информацию по доменам см., в целом, в базе данных UniProtKB/Swiss-Prot вход Q9NYJ7, которая включена в данный документ посредством ссылки. Следует отметить, что нумерацию аминокислот проводят посредством ссылки на непроцессированный белок DLL3 с лидерной последовательностью, такой как приведенная в SEQ ID NO. 1). Для анализа N-терминальной области или EGF доменов в целом, применяли химеры с членом семейства DLL1 (DLL1-DLL3 и DLL3-DLL1), а не фрагментами, чтобы минимизировать потенциальные проблемы со складчатостью белка. Ранее было показано, что домен-картированные антитела не взаимодействуют перекрестно с DLL1, что указывает на то, что какое-либо связывание с этими конструкциями происходило посредством ассоциации с DLL3 частью конструкции. Эти плазмиды трансформировали в дрожжи, которые затем выращивали и индуцировали, как описано в Cochran et al.

Для тестирования связывания с конкретной конструкцией, 200000 индуцированных дрожжевых клеток, экспрессирующих желательную конструкцию, промывали дважды в PBS+1 мг/мл BSA (PBSA), и инкубировали в 50 мкл PBSA с биотинилированным анти-HA клоном 3F10 (Roche Diagnostics) при 0,1 мкг/мл и либо 50 нМ очищенного антитела или разведением 1:2 неочищенного супернатанта от гибридом, культивируемых в течение 7 дней. Клетки инкубировали в течение 90 минут на льду, с последующими 2 промывками в PBSA. Клетки затем инкубировали в 50 мкл PBSA с соответствующими вторичными антителами: для мышиных антител, конъюгированный с Alexa 488 стрептавидин, и конъюгированные с Alexa 647 козьи антитела против мышиных антител (оба от Life Technologies) добавляли при 1 мкг/мл каждый, а для гуманизированных или химерных антител, конъюгированный с Alexa 647 стрептавидин (Life Technologies), и конъюгированные с R-фикоэритрином козьи антитела против человеческих антител (Jackson Immunoresearch) добавляли при 1 мкг/мл каждый. После двадцатиминутной инкубации на льду, клетки дважды промывали PBSA и анализировали на FACS Canto II. Антитела, которые связывались с химерой DLL3-DLL1, обозначали, как связывающиеся с N-терминальной областью+DSL. Антитела, которые связывались специфически с эпитопом, присутствующим на конкретном EGF-подобном домене, обозначали, как связывающиеся с его соответствующим доменом.

Чтобы классифицировать эпитоп как конформационный (например, прерывистый) или линейный, дрожжи, проявляющие внеклеточный домен DLL3, подвергали тепловой обработке в течение 30 минут при 80°C, затем промывали дважды в ледяном PBSA. Дрожжи, проявляющие денатурированный антиген (денатурированные дрожжи), затем подвергали такому же протоколу окрашивания и анализу методом проточной цитометрии, как описано выше. Антитела, которые связывались как денатурированными, так и нативными дрожжами, классифицировали, как связывающиеся с линейным эпитопом, в то время как антитела, которые связывались с нативными дрожжами, но не с денатурированными дрожжами, классифицировали как конформационно специфичные.

Схематическое обобщение данных картирования эпитопов на доменном уровне для тестируемых антител, представлено на ФИГ. 4, причем антитела, связывающиеся с линейным эпитопом подчеркнуты, а, где определено, соответствующий бин указан в скобках. Обзор ФИГ. 4 показывает, что большинство модуляторов имеют тенденцию

картироваться до эпитопов, обнаруженных либо в N-терминальной/DSL области DLL3 или во втором EGF-подобном домене. Как упоминалось прежде, ФИГ. 5 представляет аналогичные данные, касающиеся определения бина и доменного картирования для ряда выбранных модуляторов, в табличной форме.

Точное картирование эпитопов проводили дополнительно на выбранных антителах с использованием одного из двух методов. В первом методе использовали набор пептидных библиотек фагового отображения Ph.D.-12 (New England Biolabs E8110S), который применяли в соответствии с инструкциями изготовителя. Вкратце, антитела для картирования эпитопов покрывали в течение ночи при 50 мкг/мл в 3 мл 0,1M раствора бикарбоната натрия, pH 8, на пробирке Nunc MaxiSorp (Nunc). Пробирку блокировали раствором 3% BSA в растворе бикарбоната. Затем, обеспечивали связывание 10^{11} вводимого фага в PBS+0,1% Твин-20, сопровождаемое десятью последовательными промывками при 0,1% Твин-20, чтобы отмыть несвязывающийся фаг. Оставшийся фаг элюировали 1 мл 0,2M глицина в течение 10 минут при комнатной температуре при осторожном встряхивании, с последующей нейтрализацией с 150 мкл 1M Tris-HCl pH 9. Элюированный фаг амплифицировали и снова подвергали пэннингу с 10^{11} вводимого фага, используя 0,5% Твин-20 во время стадии промывки, чтобы увеличить строгость селекции. ДНК из 24 сгустков элюированного фага из второго цикла выделяли, используя набор Qiaprep M13 Spin (Qiagen), и секвенировали. Связывание клонального фага подтверждали, используя аналитическую систему ELISA, где картированное антитело или контрольное антитело покрывали на планшете для ELISA, блокировали, и подвергали воздействию каждого клона фага. Связывание фагов обнаруживали, используя пероксидазу хрена, конъюгированную с анти-M13 антителом (GE Healthcare), и раствор 1-Step Turbo TMB ELISA (Pierce). Пептидные последовательности фагов от специфически связывающегося фага выравнивали, используя Вектор NTI (Life Technologies) против пептидной последовательности антигена ECD, чтобы определить эпитоп связывания.

Альтернативно, метод дрожжевого отображения (Chao et al., Nat Protoc. 1(2): 755-768, 2007) применяли для эпитопного картирования выбранных антител. Вкратце, библиотеки DLL3 ECD мутантов генерировали с помощью ПЦР с ошибающейся полимеразой, применяя нуклеотидные аналоги 8-оксо-2'-дезоксигуанин-5'-трифосфат и 2'-дезокси-п-нуклеозид-5'-трифосфат (оба от TriLink Bio) для целевой степени мутагенеза, равной одной аминокислотной мутации на клон. Их трансформировали в формат дрожжевого фенотипа. Используя метод, описанный выше для картирования на доменном уровне, библиотеку окрашивали на HA и проводили связывание антител при 50 нМ. С использованием FACS Aria (BD), клоны, которые проявляли потерю связывания в сравнении с DLL3 ECD дикого типа, отсортировывали. Эти клоны повторно выращивали, и подвергали еще одному циклу сортировки FACS для потери связывания с целевым антителом. С использованием набор Zymoprep Yeast Plasmid Miniprep (Zymo Research), выделяли и секвенировали индивидуальные клоны ECD. Там, где необходимо, мутации переформатировали в виде одиночно-мутантных клонов ECD, используя набор Quikchange для сайт-направленного мутагенеза (Agilent).

Индивидуальные клоны ECD затем подвергали скринингу, чтобы определить происходит ли потеря связывания вследствие мутации в эпитопе, или мутации, которая вызвала неправильную укладку. Мутации, которые включали цистеин, пролин и стоп-кодоны, автоматически исключали, вследствие высокой вероятности мутации с неправильной укладкой. Оставшиеся клоны ECD затем скринировали на предмет связывания с неконкурентным, конформационно специфичным антителом. Был сделан

вывод, что клоны ECD, которые потеряли связывание с неконкурентными, конформационно специфичными антителами, содержат мутации с неправильной укладкой, в то время как для клонов ECD, которые сохраняли эквивалентное связывание с DLL3 ECD дикого типа, делали вывод о правильной укладке. Делали вывод, что мутации в клонах ECD в последней группе находятся в эпитопе. Результаты приведены в ТАБЛИЦЕ 5 непосредственно ниже.

ТАБЛИЦА 5

Клон антитела	Эпитоп	SEQ ID NO:
SC16.23	Q93, P94, G95, A96, P97	3
SC16.34	G203, R205, P206	4
SC16.56	G203, R205, P206	4

Более конкретно, обобщение выбранных антител с производными из них эпитопами, содержащими аминокислотные остатки, которые вовлечены в связывание с антителом, приведены в ТАБЛИЦЕ 5. В этой связи антитела SC16.34 и SC16.56 явным образом взаимодействуют с общими аминокислотными остатками, что согласуется с информацией по биннингу, и результатами картирования доменов, показанными на ФИГ. 4. Более того, было обнаружено, что SC16.23 взаимодействует с отличающимся смежным эпитопом и не входит в бин с SC16.34 или SC16.56.

Пример 7

Получение конъюгатов DLL3 антитела с лекарственным средством

Чтобы дополнительно продемонстрировать разносторонность рассматриваемого изобретения, конъюгаты анти-DLL3 антитела с лекарственным средством, по существу приведенные в ADC 1-5, получали посредством конъюгирования соединений DL1-DL5 с DLL3-антителами, такими, как раскрытые в данном документе. В этой связи следует принимать во внимание, что, вследствие линкера, выбранного для DL4, две немного отличающихся методики конъюгирования используют для предоставления раскрытых конъюгатов. Более конкретно, ADC 1-3 и 5 предпочтительно получают, используя первую методику конъюгирования ниже, а ADC 4 предпочтительно получают, используя вторую методику под ней.

(a) Малеимидное конъюгирование

Более конкретно, получают конъюгаты DLL3-антитела с лекарственным средством, содержащие линкер и димеры пирролобензодиазепина (ПБД), приведенные в DL1-DL3, а DL5 ковалентно присоединяют к раскрытым антителам (см., в целом, в патентных заявках США №№ 2011/0256157 и 2012/0078028 и патенте США № 6,214,345, каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки).

Комбинации лекарственное средство-линкер DL1-DL3 и DL5 синтезируют и очищают по существу, как описано в Примере 1 выше, и используя методы, принятые в данной области. После получения, структурную единицу лекарственное средство-линкер, содержащую а терминальный малеимидо фрагмент, конъюгируют со свободным сульфгидрилом на выбранном DLL3 антителе. В данной связи, конъюгаты DLL3 получают посредством частичного восстановления выбранного DLL3 антитела с помощью трис-(2-карбоксиэтил)-фосфина (TCEP) с последующей реакцией восстановленных Cys остатков с полезной нагрузкой малеимидо-линкер.

Более конкретно, выбранный модулятор DLL3 антитела восстанавливают 1,3 молями трис(2-карбоксиэтил)-фосфина (TCEP) на моль mAb в течение 90 минут при 20°C в 200 мМ Tris, pH 7,5 и 32 мМ EDTA буфере. Реакционная смесь охлаждалась до 15°C и линкерную полезную нагрузку, растворенную в DMA, затем добавляли при отношении 3,2 моль/моль mAb с предварительным добавлением дополнительного количества DMA

до конечной концентрации, равной 6% (об/об). Реакция протекает в течение 30 минут. Непрореагировавшее соединение лекарственное средство-линкер блокируют добавлением эквивалентного молярного избытка N-ацетилцистеина. Конъюгаты, по существу приведенные в ADC 1-3 и 5 затем очищают на ионо-обменной колонке, используя систему AKTA Explorer FPLC (G.E. Healthcare) для удаления агрегированных высокомолекулярных антител, со-растворителя и небольших молекул. Элюированный конъюгат затем подвергают замене буфера посредством тангенциальной поточной фильтрации (TFF) в буфер для лекарственной формы с последующим доведением концентрации и добавлением детергента. Конечный конъюгат анализируют на концентрацию белка (измеряя УФ), агрегацию (SEC), отношение лекарственного средства к антителу (DAR) посредством обращенно-фазовой (ОФ) ВЭЖХ, присутствие неконъюгированных антител посредством хроматографии с гидрофобным взаимодействием (ГВХ) ВЭЖХ, небелковые вещества посредством ОФ ВЭЖХ и цитотоксичность in vitro, используя клеточную линию, экспрессирующую DLL3.

(b) Йодацетамидное конъюгирование

ADC 4 получают по существу следующим образом. DL4 синтезируют и предоставляют, как приведено в Примере 1. После получения, блок цитотоксин-линкер, содержащий терминальный йодацетамидный фрагмент конъюгируют со свободным сульфгидрилом на выбранном DLL3 антителе. В данной связи, конъюгаты DLL3 получают посредством частичного восстановления выбранного DLL3 антитела с помощью трис-(2-карбоксиэтил)-фосфина (TCEP) с последующей реакцией восстановленных Cys остатков с полезной нагрузкой йодацетамид-линкер.

Более конкретно, выбранный модулятор DLL3 антитела восстанавливают 1,8 моля TCEP на моль mAb в течение 90 минут при 20°C в PBS pH 7,2 и 5 мМ EDTA буфере. Раствор восстановленного антитела затем доводят до pH 8,5 с помощью 100 мМ бората натрия и добавляют полезную нагрузку линкера в ДМСО при отношении, равном по меньшей мере 5 моль/моль mAb с предварительным добавлением дополнительного количества ДМСО до конечной концентрации, равной 6% (об/об). Реакция затем протекает в течение ночи при 20^{o}C. Конъюгат затем подвергают замене буфера посредством тангенциальной поточной фильтрации (TFF) в диафильтрационный буфер с последующим доведением концентрации и добавлением детергента. Конечный конъюгат затем анализируют на концентрацию белка (измеряя УФ), агрегацию (SEC), отношение лекарственного средства к антителу (DAR) посредством обращенно-фазовой (ОФ) ВЭЖХ, и цитотоксичность in vitro, используя клеточную линию, экспрессирующую DLL3.

Используя вышеуказанные методики, или по существу аналогичную методологию, известную в данной области, ряд конъюгатов, содержащих комбинации различных модуляторов DLL3 антител и DL фрагментов, генерируют и характеризуют, как описано в данном документе. В данной связи ФИГ. 6 предоставляет обобщение ADC, которые могут генерироваться в соответствии с настоящим раскрытием посредством конъюгирования специфичного антитела (например, SC16.3) с выбранным соединением лекарственное средство-линкер (например, DL1) для предоставления соответствующего ADC (т.е., SC16.3-DL1 или SC16.3-ADC1). Специалисты в данной области смогут понять, что каждое из обозначений антитела в иллюстративных конструкциях ФИГ. 6, за исключением идентифицированных как гуманизированные (например, hSC16.34-DL4), может представлять любой тип антитела (химерное, гуманизированное, человеческое, IgG1, IgG3, и т.д., версии идентифицированных мышиных клонов) или его иммунореактивный фрагмент. Более того, следует принимать во внимание, что

иллюстративные соединения ADC 1, ADC 2, ADC 3 и ADC5 конъюгируют, используя протокол, приведенный в Примере 7(a), в то время как иллюстративные соединения ADC 4 конъюгируют, используя протокол, приведенный в Примере 7(b). Следует принимать во внимание, что в выбранных аспектах настоящее изобретение содержит конъюгаты, приведенные на ФИГ. 6.

Пример 8

Аналитический тест на уничтожение опухолевых клеток In Vitro

Применение конъюгатов DLL3 антитела с лекарственным средством

Для демонстрации того, что DLL3 ADC рассматриваемого изобретения обладают способностью опосредовать доставку цитотоксического средства к живым клеткам, выполняют аналитические тесты на уничтожение клеток in vitro, используя выбранные конъюгаты DLL3, полученные, как в предыдущих Примерах.

DLL3-нацеленные ADC, нагруженные одной из нескольких ПБД полезных нагрузок (т.е., ПБД1 - ПБД5), оценивают in vitro и связывают, с наномолярной аффинностью, специфически с DLL3 на человеческих клетках 293, сконструированных для сверхэкспрессии человеческого DLL3, но не на интактных родительских клетках 293. Для исследования цитотоксического потенциала выбранных ADC 1-5 in vitro, оценивают их способность уничтожать клетки 293, сверхэкспрессирующие человеческий DLL3. Конкретно, родительские клетки 293T или клетки 293T, сконструированные для экспрессии DLL3, инкубируют с разведениями выбранных ADC 1-5 в течение периода, равного 48-72 часам перед оценкой жизнеспособности клеток, используя Cell Titer Glo® (Promega) в соответствии с инструкциями производителя. ADC, которые уничтожают клетки 293, сверхэкспрессирующие DLL3 с IC50, равной 0,1-100 пМ, но которые демонстрируют от небольшой до отсутствия способности уничтожать интактные родительские клетки 293, выбирают в качестве кандидатов на доклинические исследования.

На основании аналитических тестов с 293 на цитотоксичность, выбирают конъюгаты для дополнительного исследования с опухолевыми клетками. Первоначально, 2500 клеток/лунку человеческих KDY66, почечных NET NTX, экспрессирующих эндогенный DLL3, диссоциируют в суспензии одиночных клеток и помещают на планшеты BD Primaria™ (BD Biosciences) в дополненную фактором роста безсывороточную среду, известную в области. Через период, равный 24 часам, различные концентрации (0,1-100 пМ) очищенных конъюгатов DLL3 антител, например, SC16.26-DL1, SC16.81-DL2, SC16.118-DL4 и SC16.67-DL5, наряду с соответствующими контролями (например, несвязывающими конъюгатами IgG1-DL) добавляют к культурам. Через семидневный период планшеты исследуют, чтобы определить воздействие конъюгатов DLL3 антитела на жизнеспособность клеток. Способность конъюгатов антитела с лекарственным средством интернализоваться и уничтожать опухолевые клетки определяют посредством подсчета числа жизнеспособных клеток с использованием Cell Titer Glo® в соответствии с инструкциями производителя. Грубые оценки люминесценции с использованием культур, содержащих клетки, подвергнутых воздействию контрольного конъюгата изотипного антитела, устанавливаются как 100% референтные значения, и все другие оценки рассчитывают соответственно. Предполагается, что некоторые или все из конъюгатов DLL3 уничтожают опухолевые клетки KDY66 с IC50, равной между 0,1 пМ и 100 пМ, и, что контроли изотипного конъюгата проявляют крайне высокие значения IC50.

Активные конъюгаты DLL3 антитела тестируют в тесте с лимитирующими

разведениями, чтобы определить значения EC50 для активности. Используя такой же аналитический тест, описанный непосредственно выше, выбранные конъюгаты антитела и соответствующие контроли конъюгатов инкубируют с помещенными в планшет опухолевыми клетками яичника (например, OV26, опухоли яичника NET NTX). Предполагают, что некоторые из всех конъюгатов показывают эффективное уничтожение опухолевых клеток яичника с измеренными значениями EC50 в пикомолярном или надпикомолярном диапазоне. Напротив, предполагают, что контрольные ADC проявляют относительно высокие значения EC, что указывает на то, что они неэффективно интернализованы, и конъюгированное лекарственное средство остается в неактивном состоянии.

Чтобы дополнительно продемонстрировать разносторонность раскрытого изобретения, опухолевые клетки, полученные из крупноклеточной нейроэндокринной карциномы легкого (LU37) подвергают воздействию выбранных конъюгатов (например, SC16.26-DL1, SC16.81-DL2 и SC16.67-DL5) в соответствии с принципами данного документа. Более конкретно, 2500 клеток LU37 NTX на лунку помещают в планшеты (планшеты BD Primaria™) в дополненную фактором роста безсывороточную среду за один день перед добавлением конъюгированного DLL3 антитела и конъюгированных изотипных контролей. Клетки в планшетах подвергают воздействию различных концентраций конъюгатов DLL3 и контрольных конъюгатов в течение семи дней. После воздействия, жизнеспособность клеток определяют посредством подсчета числа жизнеспособных клеток с использованием Cell Titer Glo®, как описано выше. Предполагают, что конъюгаты DLL3 эффективно устраняют опухолевые клетки при клинически приемлемых концентрациях. Например, предполагают, что конъюгаты DLL3 обладают способностью уничтожать 50% клеток LU37 in vitro при концентрациях меньших, чем приблизительно 100 пМ, в то время как для контрольных конъюгатов изотипов требуются концентрации >1 нМ для уничтожения 50% опухолевых клеток.

Такие результаты могли бы служить указанием на то, что раскрытые конъюгаты являются применимыми для лечения различных неопластических нарушений.

Пример 9

Анализ подавления роста опухоли In Vivo

Применение конъюгатов DLL3 антитела с лекарственным средством

С учетом приведенных выше результатов in vitro, проводят эксперименты, чтобы оценить способность раскрытых DLL3 ADC вызывать регресс и подавлять рост DLL3-экспрессирующих человеческих опухолей in vivo. Более конкретно, выбранные конъюгаты DLL3, содержащие как мышиные, так и гуманизированные модуляторы, тестируют, чтобы продемонстрировать их способность подавлять рост опухоли NTX человека у иммунодефицитных мышей.

Для подготовки к экспериментам полученные от пациента опухоли NTX (LU37, LU73, и OV26) выращивают подкожно в боковых областях самок NOD/SCID реципиентных мышей с использованием методов, принятых в данной области. Объемы опухолей и массы мышей регистрируют дважды еженедельно. Когда объемы опухолей достигают 150-250 мм^3, мышей статистически распределяют по группам обработки и вводят инъекции с различными дозами конъюгатов DLL3, например, SC16.21-DL2, SC16.144-DL4, hSC16.34-DL5, hSC16.56-DL1, или изотипных контролей, содержащих такие же DL (каждый из которых получен по существу, как описано в Примере 7 выше) посредством внутрибрюшинной инъекции. Мыши получают три равных инъекции ADC при 0,1 - 1 мг/кг, равномерно разделенных на протяжении семи дней. После обработки, объемы

опухолей и массы мышей регистрируют, пока опухоли не превышали 800 мм^3 или мыши не заболевали.

Предполагают, что в большей или меньшей степени выбранные конъюгаты DLL3 показывают способность уменьшать объем опухоли или подавлять рост опухоли. В некоторых случаях, предполагают, что подавление роста опухоли является продолжительным, например, с продолжительностью 30 дней, 40 дней, 50 дней, 60 дней или более по отношению к каждой из трех различных опухолевых клеточных линий. Способность ряда конъюгированных модуляторов, включающих гуманизированные конъюгаты, замедлять или подавлять рост опухоли in vivo в течение длительных периодов будет дополнительно подтверждать применение раскрытых конъюгатов DLL3 в качестве терапевтических средств для лечения пролиферативных нарушений.

Пример 10

Анализ снижения частоты раковых стволовых клеток

Применение конъюгатов DLL3 антитела с лекарственным средством

Предполагают, что, как приведено в предшествующих Примерах, раскрытые конъюгаты DLL3 являются эффективными при подавлении роста опухоли. Более того, как обсуждается выше, экспрессия DLL3 ассоциирована с раковыми стволовыми клетками, которые как общеизвестно, являются резистентными к лекарственным средствам и являются источником повторного проявления и метастазирования опухолей. Соответственно, чтобы продемонстрировать, что лечение с использованием DLL3-ADC снижает потенциальный рецидив линий NTX, выполняют анализы с ограниченными разведениями (LDA) in vivo, чтобы определить частоту раковых стволовых клеток в опухоли мелкоклеточного рака легких после обработки конъюгатами DLL3, например, hSC16.13-DL2 или hSC16.34-DL5.

Полученный от пациента трансплантат опухоли мелкоклеточного рака легких (LU95) и полученный от пациента трансплантат из папиллярно-клеточного типа карциномы почек (KDY66) выращивают подкожно у иммунодефицитных мышей-хозяев. Когда объемы опухолей достигают в среднем 150 мм^3 - 250 мм^3, мышей статистически разделяют на две группы по семь мышей Посредством внутрибрюшинной инъекции, мышам инъекционно вводят в дни 0, 4 и 7, либо человеческий IgG1-DL2 или человеческий IgG1-DL5 (1 мг/кг; n=7 мышей каждая) в качестве отрицательных контролей или конъюгаты DLL3, например, hSC16.13-DL2 или hSC16.34-DL5 (1 мг/кг; n=7 мышей каждая). В день 8, двух представительных мышей из каждой группы (всего четыре) подвергали эвтаназии и их опухоли собирают и диспергируют до суспензий одиночных клеток. Предполагают, что опухоли, обработанные контрольными конъюгатами изотипов, продолжают расти у пяти оставшихся мышей, в то время, как объемы опухолей, обработанных конъюгатами DLL3, снижаются до нуля или почти до нуля у пяти оставшихся мышей.

Используя стандартные методы проточной цитометрии и меченые анти-DLL3 антитела, оценивают собранные опухоли от каждой из четырех групп обработки, чтобы подтвердить положительную экспрессию DLL3. Опухолевые клетки от каждой соответствующей группы обработки затем объединяют, и живые человеческие клетки выделяют посредством FACS с использованием FACSAria III (Becton Dickinson) в соответствии с инструкциями изготовителя и методами, принятыми в данной области. Вкратце, клетки метят FITC-конъюгированными анти-мышиными H2Kd и анти-мышиными CD45 антителами (оба от BioLegend, Inc.) и затем ресуспендируют в 1 мкг/мл DAPI. Полученную в результате суспензию затем сортируют при стандартных

условиях с использованием собираемых человеческих клеток DAPI$^-$, mH2Kd$^-$ и mCD45$^-$, а мышиные клетки утилизируют.

Группам из пяти реципиентных мышей затем пересаживают либо 2000, 500, 120 или 30 отсортированных живых человеческих клеток из опухолей, обработанных конъюгатами DLL3. Для сравнения, группам из пяти реципиентных мышей пересаживают либо 1000, 250, 60 или 15 отсортированных живых человеческих клеток из опухолей, обработанных соответствующими контрольными конъюгатами изотипов. Опухоли у реципиентных мышнй измеряют еженедельно, и индивидуальных мышей подвергают эвтаназии перед тем, как опухоли достигают 1500 мм^3. После начала роста опухоли, исследование завершали через четыре последующих недели без новых опухолей, появляющихся у какой-либо дополнительной мыши. В это время, реципиентным мышам присваивают положительную или отрицательную оценку роста опухоли, причем положительный рост имел объемы, превышающие 100 мм^3. Предполагают, что реципиенты клеток LU95 или KDY66, обработанные конъюгатами DLL3, продуцируют меньшие опухоли по сравнению с реципиентами клеток LU95 или KDY66, обработанными контрольным изотипом DL2.

Применяя статистическое распределение Пуассона (программное обеспечение L-Calc, Stemcell Technologies), инъекционно вводимые дозы клеток реципиентов с опухолями и без них на неделе 18 после пересадки, применяют для расчета частот инициирующих опухоль клеток в каждой популяции. Предполагают, что число TIC на 10000 живых человеческих клеток в образцах LU95 и KDY66 значительно снижается у животных, обработанных конъюгатами DLL3, например, имеется, по меньшей мере, приблизительно 10-кратное снижение, или 20-кратное снижение, или 50-кратное снижение, или 100-кратное снижение. Значительное снижение частоты раковых стволовых клеток позволяет предположить, что модуляторы рассматриваемого изобретения могут значительно и специфически уменьшать популяции раковых стволовых клеток и, разумеется, снижать вероятность рецидивирования, метастазирования или повторного роста потенциальной опухоли.

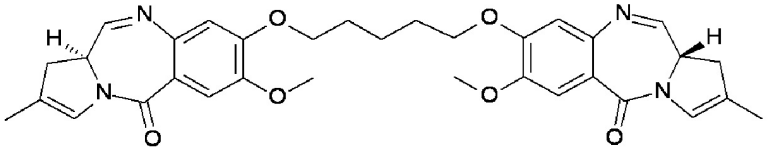
Полное раскрытие всех патентов, патентных заявок и публикаций, и материалов, доступных в электронном виде (включающих, например, представления нуклеотидных последовательностей в, например, GenBank и RefSeq, и представления аминокислотных последовательностей в, например, SwissProt, PIR, PRF, ПБД, и трансляции из аннотированных кодирующих областей в GenBank и RefSeq, цитируемых в данном документе, включено посредством ссылки. Предшествующее подробное описание и примеры приведены только для ясности понимания. Их не следует понимать в качестве нецелесообразных ограничений. Изобретение не ограничивается показанными и описанными точными подробностями, так как вариации, очевидные для специалистов в данной области, будут включены в изобретение, определяемое формулой изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Конъюгат антитела с лекарственным средством (ADC), который связывает Дельта-подобный лиганд 3 (DLL3), где конъюгат содержит анти-DLL3 антитело, ковалентно связанное через линкер с одним или более пирролобензодиазепинами (ПБД),

где анти-DLL3 антитело содержит три CDR вариабельной области легкой цепи, представленной SEQ ID NO: 405, и три CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленной SEQ ID NO: 407; и

где один или более пирролобензодиазепины представляет/ют собой:

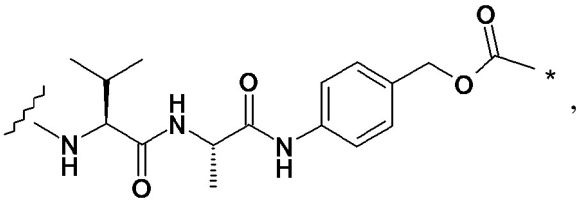


2. Конъюгат антитела с лекарственным средством по п. 1, где линкер включает расщепляемый линкер.

3. Конъюгат антитела с лекарственным средством по п. 2, где расщепляемый линкер включает пептидильный линкер, содержащий по меньшей мере две аминокислоты.

4. Конъюгат антитела с лекарственным средством по п. 3, где пептидильный линкер включает валин-аланин дипептид.

5. Конъюгат антитела с лекарственным средством по п. 2, содержащий структуру:



где звездочка указывает место присоединения к одному или более пирролобензодиазепинам, а где волнистая линия указывает место присоединения к оставшейся части линкера.

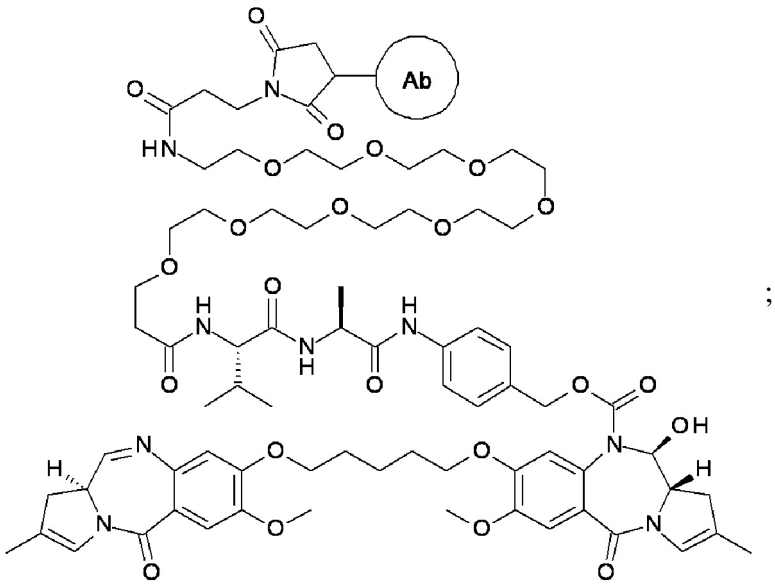
6. Конъюгат антитела с лекарственным средством по п. 5, где линкер содержит малеимидную группу.

7. Конъюгат антитела с лекарственным средством по п. 1, где анти-DLL3 антитело ковалентно связано с больше чем одним ПБД.

8. Конъюгат антитела с лекарственным средством по п. 1, где ADC имеет нагрузку лекарственным средством, составляющую 2.

9. Конъюгат антитела с лекарственным средством по п. 1, где от 1 до 8 ПБД ковалентно соединены с анти-DLL3 антителом.

10. Конъюгат антитела с лекарственным средством по п. 1, где конъюгат антитела с лекарственным средством содержит



где Ab содержит анти-DLL3 антитело.

11. Конъюгат антитела с лекарственным средством по п. 1, где ADC представляет

собой ADC5, и где Ab ковалентно связан с больше чем одним ПБД.

12. Конъюгат антитела с лекарственным средством по п. 1, где ADC представляет собой ADC5, и где ADC имеет нагрузку лекарственным средством, составляющую 2.

13. Конъюгат антитела с лекарственным средством по п. 1, где ADC представляет собой ADC5, и где от 1 до 8 ПБД ковалентно присоединены с Ab.

14. Конъюгат антитела с лекарственным средством по п. 1, где анти-DLL3 антитело выбрано из группы, состоящей из моноклонального антитела, химерного антитела, CDR-привитого антитела, гуманизированного антитела, антитела человека, приматизированного антитела, мультиспецифического антитела, биспецифического антитела и мультивалентного антитела.

15. Конъюгат антитела с лекарственным средством по п. 1, где анти-DLL3 антитело содержит остатки 24-34 последовательности SEQ ID NO: 405 для CDR-L1, остатки 50-56 последовательности SEQ ID NO: 405 для CDR-L2, остатки 89-97 последовательности SEQ ID NO: 405 для CDR-L3, остатки 31-35 последовательности SEQ ID NO: 407 для CDR-H1, остатки 50-65 последовательности SEQ ID NO: 407 для CDR-H2 и остатки 95-102 последовательности SEQ ID NO: 407 для CDR-H3, где остатки пронумерованы в соответствии с нумерацией Kabat.

16. Конъюгат антитела с лекарственным средством по п. 1, где анти-DLL3 антитело содержит остатки 24-34 последовательности SEQ ID NO: 405 для CDR-L1, остатки 50-56 последовательности SEQ ID NO: 405 для CDR-L2, остатки 89-97 последовательности SEQ ID NO: 405 для CDR-L3, остатки 26-32 последовательности SEQ ID NO: 407 для CDR-H1, остатки 52-56 последовательности SEQ ID NO: 407 для CDR-H2 и остатки 95-102 последовательности SEQ ID NO: 407 для CDR-H3, где остатки пронумерованы в соответствии с нумерацией Chothia.

17. Конъюгат антитела с лекарственным средством по п. 1, где анти-DLL3 антитело содержит остатки 30-36 последовательности SEQ ID NO: 405 для CDR-L1, остатки 46-55 последовательности SEQ ID NO: 405 для CDR-L2, остатки 89-96 последовательности SEQ ID NO: 405 для CDR-L3, остатки 30-35 последовательности SEQ ID NO: 407 для CDR-H1, остатки 47-58 последовательности SEQ ID NO: 407 для CDR-H2 и остатки 93-101 последовательности SEQ ID NO: 407 для CDR-H3, где остатки пронумерованы в соответствии с нумерацией MacCallum.

18. Конъюгат антитела с лекарственным средством по п. 1, где анти-DLL3 антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную SEQ ID NO: 405, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную SEQ ID NO: 407.

19. Фармацевтическая композиция для лечения DLL3-ассоциированного рака у пациента, содержащая (a) терапевтически эффективное количество конъюгата антитела с лекарственным средством по пп. 1-18, и (b) фармацевтически приемлемый носитель.

20. Фармацевтическая композиция по п. 19, где отношение лекарственного средства к антителу (DAR) равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 для каждого +/- 0.4.

21. Фармацевтическая композиция по п. 20, где DAR составляет 2 +/- 0.4.

22. Фармацевтическая композиция по п. 20, содержащая менее чем 30% непреобладающих видов ADC.

23. Фармацевтическая композиция по п. 21, содержащая менее чем 30% непреобладающих видов ADC.

24. Набор для лечения DLL3-ассоциированного рака, содержащий (a) один или более контейнер, содержащий конъюгат антитела с лекарственным средством по пп. 1-18; и

(b) метку или вкладыш в упаковку на одном или более контейнерах или ассоциированные с одним или более контейнерами, где на метке или во вкладыше в упаковке указано, что конъюгат антитела с лекарственным средством направлен на лечение рака.

25. Набор для лечения DLL3-ассоциированного рака, содержащий (a) один или более контейнер, содержащий фармацевтическую композицию по пп. 19-23; и (b) метку или вкладыш в упаковку на одном или более контейнерах или ассоциированные с одним или более контейнерами, где на метке или во вкладыше в упаковке указано, что конъюгат антитела с лекарственным средством направлен на лечение рака.

26. Способ лечения DLL3-ассоциированного рака у пациента, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества конъюгата антитела с лекарственным средством по пп. 1-18 или фармацевтической композиции по пп. 19-23.

27. Способ по п. 26, где рак представляет собой мелкоклеточный рак легких, рак простаты, рак щитовидной железы, или крупноклеточную нейроэндокринную карциному.

28. Способ по п. 26, где рак представляет собой мелкоклеточный рак легких.

29. Способ снижения частоты клеток, инициирующих опухоли у пациента, имеющего DLL3-ассоциированный рак, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества конъюгата антитела с лекарственным средством по пп. 1-18 или фармацевтической композиции по пп. 19-23.

30. Способ по п. 29, где рак представляет собой мелкоклеточный рак легких, рак простаты, рак щитовидной железы, или крупноклеточную нейроэндокринную карциному.

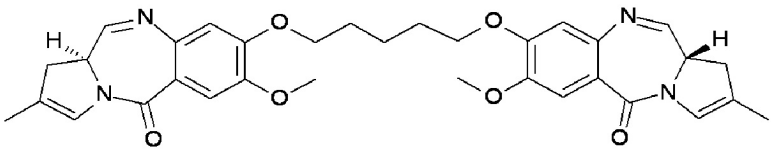
31. Способ по п. 29, где рак представляет собой мелкоклеточный рак легких.

32. Способ доставки PBD DLL3-ассоциированной раковой клетке, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества конъюгата антитела с лекарственным средством по пп. 1-18 или фармацевтической композиции по пп. 19-23.

33. Конъюгат антитела с лекарственным средством (ADC), который связывает DLL3, где конъюгат содержит анти-DLL3 антитело, ковалентно связанное через линкер с одним или более пирролобензодиазепинами (ПБД),

где анти-DLL3 антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную SEQ ID NO: 405, и вариабельную область тяжёлой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную SEQ ID NO: 407;

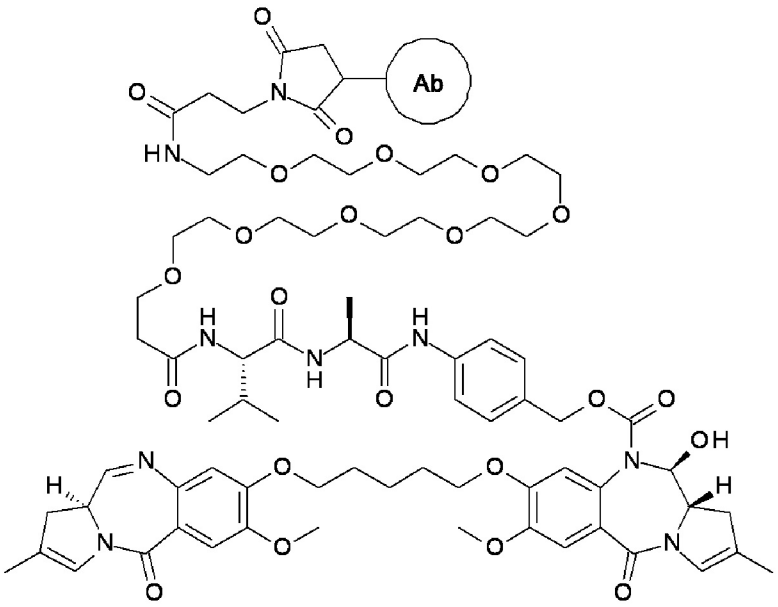
где один или более пирролобензодиазепины представляет/ют собой:



; и

где ADC имеет нагрузку лекарственным средством, составляющую 2.

34. Конъюгат антитела с лекарственным средством (ADC), который связывает DLL3, содержащий:



;

где Ab содержит анти-DLL3 антитело, содержащее вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную SEQ ID NO: 405, и вариабельную область тяжёлой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную SEQ ID NO: 407; и

где ADC имеет нагрузку лекарственным средством, составляющую 2.

1

1

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Stem CentRx, Inc.
Spirogen Sarl

<120> НОВЫЕ КОНЪЮГАТЫ АНТИТЕЛ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

<130> S69697 1110WO / sc1602.pct

<150> 61/768368
<151> 2013-02-22

<160> 437

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 618
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

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

Ala Leu Ile Phe Leu Pro Gln Thr Arg Pro Ala Gly Val Phe Glu Leu
20 25 30

Gln Ile His Ser Phe Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Ala Pro Arg Ser
35 40 45

Pro Cys Ser Ala Arg Leu Pro Cys Arg Leu Phe Phe Arg Val Cys Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Leu Ser Glu Glu Ala Ala Glu Ser Pro Cys Ala Leu Gly
65 70 75 80

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

Pro Ala Pro Asp Leu Pro Leu Pro Asp Gly Leu Leu Gln Val Pro Phe
100 105 110

Arg Asp Ala Trp Pro Gly Thr Phe Ser Phe Ile Ile Glu Thr Trp Arg
115 120 125

Glu Glu Leu Gly Asp Gln Ile Gly Gly Pro Ala Trp Ser Leu Leu Ala
130 135 140

Arg Val Ala Gly Arg Arg Arg Leu Ala Ala Gly Gly Pro Trp Ala Arg
145 150 155 160

Asp Ile Gln Arg Ala Gly Ala Trp Glu Leu Arg Phe Ser Tyr Arg Ala

2

2

165 170 175

Arg Cys Glu Pro Pro Ala Val Gly Thr Ala Cys Thr Arg Leu Cys Arg
180 185 190

Pro Arg Ser Ala Pro Ser Arg Cys Gly Pro Gly Leu Arg Pro Cys Ala
195 200 205

Pro Leu Glu Asp Glu Cys Glu Ala Pro Leu Val Cys Arg Ala Gly Cys
210 215 220

Ser Pro Glu His Gly Phe Cys Glu Gln Pro Gly Glu Cys Arg Cys Leu
225 230 235 240

Glu Gly Trp Thr Gly Pro Leu Cys Thr Val Pro Val Ser Thr Ser Ser
245 250 255

Cys Leu Ser Pro Arg Gly Pro Ser Ser Ala Thr Thr Gly Cys Leu Val
260 265 270

Pro Gly Pro Gly Pro Cys Asp Gly Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly Ser
275 280 285

Cys Ser Glu Thr Pro Arg Ser Phe Glu Cys Thr Cys Pro Arg Gly Phe
290 295 300

Tyr Gly Leu Arg Cys Glu Val Ser Gly Val Thr Cys Ala Asp Gly Pro
305 310 315 320

Cys Phe Asn Gly Gly Leu Cys Val Gly Gly Ala Asp Pro Asp Ser Ala
325 330 335

Tyr Ile Cys His Cys Pro Pro Gly Phe Gln Gly Ser Asn Cys Glu Lys
340 345 350

Arg Val Asp Arg Cys Ser Leu Gln Pro Cys Arg Asn Gly Gly Leu Cys
355 360 365

Leu Asp Leu Gly His Ala Leu Arg Cys Arg Cys Arg Ala Gly Phe Ala
370 375 380

Gly Pro Arg Cys Glu His Asp Leu Asp Asp Cys Ala Gly Arg Ala Cys
385 390 395 400

Ala Asn Gly Gly Thr Cys Val Glu Gly Gly Gly Ala His Arg Cys Ser
405 410 415

Cys Ala Leu Gly Phe Gly Gly Arg Asp Cys Arg Glu Arg Ala Asp Pro

3

420 425 430

Cys Ala Ala Arg Pro Cys Ala His Gly Gly Arg Cys Tyr Ala His Phe
435 440 445

Ser Gly Leu Val Cys Ala Cys Ala Pro Gly Tyr Met Gly Ala Arg Cys
450 455 460

Glu Phe Pro Val His Pro Asp Gly Ala Ser Ala Leu Pro Ala Ala Pro
465 470 475 480

Pro Gly Leu Arg Pro Gly Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Leu Pro Pro Ala
485 490 495

Leu Gly Leu Leu Val Ala Ala Gly Val Ala Gly Ala Ala Leu Leu Leu
500 505 510

Val His Val Arg Arg Arg Gly His Ser Gln Asp Ala Gly Ser Arg Leu
515 520 525

Leu Ala Gly Thr Pro Glu Pro Ser Val His Ala Leu Pro Asp Ala Leu
530 535 540

Asn Asn Leu Arg Thr Gln Glu Gly Ser Gly Asp Gly Pro Ser Ser Ser
545 550 555 560

Val Asp Trp Asn Arg Pro Glu Asp Val Asp Pro Gln Gly Ile Tyr Val
565 570 575

Ile Ser Ala Pro Ser Ile Tyr Ala Arg Glu Val Ala Thr Pro Leu Phe
580 585 590

Pro Pro Leu His Thr Gly Arg Ala Gly Gln Arg Gln His Leu Leu Phe
595 600 605

Pro Tyr Pro Ser Ser Ile Leu Ser Val Lys
610 615

<210> 2
<211> 587
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

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

Ala Leu Ile Phe Leu Pro Gln Thr Arg Pro Ala Gly Val Phe Glu Leu
20 25 30

```
Gln Ile His Ser Phe Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Ala Pro Arg Ser
        35                  40                  45

Pro Cys Ser Ala Arg Leu Pro Cys Arg Leu Phe Phe Arg Val Cys Leu
    50                  55                  60

Lys Pro Gly Leu Ser Glu Glu Ala Ala Glu Ser Pro Cys Ala Leu Gly
65                  70                  75                  80

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

Pro Ala Pro Asp Leu Pro Leu Pro Asp Gly Leu Leu Gln Val Pro Phe
            100                 105                 110

Arg Asp Ala Trp Pro Gly Thr Phe Ser Phe Ile Ile Glu Thr Trp Arg
        115                 120                 125

Glu Glu Leu Gly Asp Gln Ile Gly Gly Pro Ala Trp Ser Leu Leu Ala
    130                 135                 140

Arg Val Ala Gly Arg Arg Arg Leu Ala Ala Gly Gly Pro Trp Ala Arg
145                 150                 155                 160

Asp Ile Gln Arg Ala Gly Ala Trp Glu Leu Arg Phe Ser Tyr Arg Ala
                165                 170                 175

Arg Cys Glu Pro Pro Ala Val Gly Thr Ala Cys Thr Arg Leu Cys Arg
            180                 185                 190

Pro Arg Ser Ala Pro Ser Arg Cys Gly Pro Gly Leu Arg Pro Cys Ala
        195                 200                 205

Pro Leu Glu Asp Glu Cys Glu Ala Pro Leu Val Cys Arg Ala Gly Cys
    210                 215                 220

Ser Pro Glu His Gly Phe Cys Glu Gln Pro Gly Glu Cys Arg Cys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Gly Trp Thr Gly Pro Leu Cys Thr Val Pro Val Ser Thr Ser Ser
                245                 250                 255

Cys Leu Ser Pro Arg Gly Pro Ser Ser Ala Thr Thr Gly Cys Leu Val
            260                 265                 270

Pro Gly Pro Gly Pro Cys Asp Gly Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly Ser
        275                 280                 285
```

5

```
Cys Ser Glu Thr Pro Arg Ser Phe Glu Cys Thr Cys Pro Arg Gly Phe
    290                 295                 300

Tyr Gly Leu Arg Cys Glu Val Ser Gly Val Thr Cys Ala Asp Gly Pro
305                 310                 315                 320

Cys Phe Asn Gly Gly Leu Cys Val Gly Gly Ala Asp Pro Asp Ser Ala
                325                 330                 335

Tyr Ile Cys His Cys Pro Pro Gly Phe Gln Gly Ser Asn Cys Glu Lys
            340                 345                 350

Arg Val Asp Arg Cys Ser Leu Gln Pro Cys Arg Asn Gly Gly Leu Cys
        355                 360                 365

Leu Asp Leu Gly His Ala Leu Arg Cys Arg Cys Arg Ala Gly Phe Ala
    370                 375                 380

Gly Pro Arg Cys Glu His Asp Leu Asp Asp Cys Ala Gly Arg Ala Cys
385                 390                 395                 400

Ala Asn Gly Gly Thr Cys Val Glu Gly Gly Gly Ala His Arg Cys Ser
                405                 410                 415

Cys Ala Leu Gly Phe Gly Gly Arg Asp Cys Arg Glu Arg Ala Asp Pro
            420                 425                 430

Cys Ala Ala Arg Pro Cys Ala His Gly Gly Arg Cys Tyr Ala His Phe
        435                 440                 445

Ser Gly Leu Val Cys Ala Cys Ala Pro Gly Tyr Met Gly Ala Arg Cys
    450                 455                 460

Glu Phe Pro Val His Pro Asp Gly Ala Ser Ala Leu Pro Ala Ala Pro
465                 470                 475                 480

Pro Gly Leu Arg Pro Gly Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Leu Pro Pro Ala
                485                 490                 495

Leu Gly Leu Leu Val Ala Ala Gly Val Ala Gly Ala Ala Leu Leu Leu
            500                 505                 510

Val His Val Arg Arg Arg Gly His Ser Gln Asp Ala Gly Ser Arg Leu
        515                 520                 525

Leu Ala Gly Thr Pro Glu Pro Ser Val His Ala Leu Pro Asp Ala Leu
    530                 535                 540
```

```
Asn Asn Leu Arg Thr Gln Glu Gly Ser Gly Asp Gly Pro Ser Ser Ser
545                 550                 555                 560

Val Asp Trp Asn Arg Pro Glu Asp Val Asp Pro Gln Gly Ile Tyr Val
                565                 570                 575

Ile Ser Ala Pro Ser Ile Tyr Ala Arg Glu Ala
            580                 585
```

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

```
Gln Pro Gly Ala Pro
1               5
```

<210> 4
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa может быть любой природной аминокислотой

<400> 4

```
Gly Xaa Arg Pro
1
```

<210> 5
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60
```

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 6
<211> 329
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 7
<211> 0
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7
000
<210> 8
<211> 0
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8
000
<210> 9
<211> 0
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9
000
<210> 10
<211> 0
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10
000
<210> 11
<211> 0
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11
000
<210> 12
<211> 0
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12
000
<210> 13
<211> 0
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13
000
<210> 14
<211> 0
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14
000
<210> 15
<211> 0
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 15
000
<210> 16
<211> 0
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16
000
<210> 17
<211> 0
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17
000
<210> 18
<211> 0
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18
000
<210> 19
<211> 0
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19
000
<210> 20
<211> 324
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(324)
<223> SC16.3 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 20

```
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gta tct cta ggg         48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Val Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gaa cgg gtc acc atg acc tgc act gcc agc tca agt gta agt tcc agt         96
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

tac ttg cac tgg tac caa caa aag cca gga tcc tcc ccc aaa ctc tgg        144
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
        35                  40                  45

att tat agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cca gct cgc ttc agt        192
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc agt ggg tct ggg acc tct tat ttt ttc aca atc agc agc atg gag        240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Phe Phe Thr Ile Ser Ser Met Glu
65                  70                  75                  80

gct gaa gat gct gcc act tat tac tgc cac cag tat cat cgt tcc cca        288
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
                85                  90                  95

ttc acg ttc ggc gcg ggg aca aag ttg aaa ata aga                        324
Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Lys Ile Arg
            100                 105
```

<210> 21
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 21

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

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
```

```
        35                  40                  45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Phe Phe Thr Ile Ser Ser Met Glu
65                  70                  75                  80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
                85                  90                  95

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

<210> 22
<211> 369
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(369)
<223> SC16.3 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(369)

<400> 22

```
cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag        48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct        96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30

ggt atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag       144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aac cca gcc       192
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
    50                  55                  60

ctg aag agc cga cta act atc tcc aag gat acc tcc agc agc cag gta       240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val
65                  70                  75                  80

ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gat act gcc aca tac tac       288
Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

tgt gct cga ata gct gac tat ggc gga gat tac tat gct atg gac tac       336
Cys Ala Arg Ile Ala Asp Tyr Gly Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110

tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca                           369
```

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

<210> 23
<211> 123
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 23

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 24
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.4 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 24
gat atc cag atg aca cag act aca tct tcc ctg tct gcc tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gac att agc aat tat 96

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

tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc        144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tac tac aca tca aga tta cac tca ggc gtc cca tca agg ttc agt ggc        192
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt ggg tct gga aca gat tat tct ctc acc att agc aac ctg gag cta        240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Leu
65                  70                  75                  80

gaa gat att gcc act tac ttt tgc caa cag ggt gat atg ctt ccg tgg        288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Met Leu Pro Trp
                85                  90                  95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa                           321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  25
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  25

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


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


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


Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60


Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Leu
65                  70                  75                  80


Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Met Leu Pro Trp
                85                  90                  95


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


<210>  26
<211>  351
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus
```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.4 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 26
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggt tat acc ttc aca gac tat 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

tca atg cac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

ggc tgg ata aac act gag act ggt gag cca gga tat gca gat gac ttc 192
Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Gly Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc tat 240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

gct cgg tac gac ggg tat gct atg gac tat tgg ggt caa gga acc tca 336
Ala Arg Tyr Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

gtc acc gtc tcc tca 351
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 27

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Gly Tyr Ala Asp Asp Phe

```
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Tyr Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 28
<211> 318
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.5 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 28

```
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg         48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg         96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

cac tgg tac cag cag aag tca ggc acc tcc ccc aaa aga tgg att tat        144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

gac aca tcc aaa ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt        192
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag gct gaa        240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg act aga aac ccg ctc acg        288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Arg Asn Pro Leu Thr
                85                  90                  95

ttc ggg gct gga acc aag ctg gag ctg aaa                               318
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 29
<211> 106
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 29

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Arg Asn Pro Leu Thr
85 90 95

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

<210> 30
<211> 372
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(372)
<223> SC16.5 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(372)

<400> 30
cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

ggt atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cct tca gga gag ggt cta gag 144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Glu Gly Leu Glu
35 40 45

tgg ctg gca gac att tgg tgg gat gac aat aag tac tat aac cca tcc 192

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

ctg aag agc cgg ctc aca atc tcc aag gat acc tcc agc aac cag gta        240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65                  70                  75                  80

ttc ctc aag atc acc agt gtg gac act gca gat act gcc act tac tac        288
Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

tgt gct cga aga gtt aac tat gtt tac gac ccg tac tat gct atg gac        336
Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Val Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
            100                 105                 110

tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca                       372
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  31
<211>  124
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  31

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


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


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


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


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


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


Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Val Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
            100                 105                 110


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


<210>  32
<211>  336
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus
```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(336)
<223> SC16.7 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 32

```
aac att atg atg aca cag tcg cca tca tct ctg gct gtg tct gca gga         48
Asn Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1               5                  10                  15

gaa aag gtc act atg agc tgt aag tcc agt caa agt gtt tta tac agt         96
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
            20                  25                  30

tca aat cag aag aac tac ttg gcc tgg tac caa cag aaa cca ggg cag        144
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

tct cct aaa ctg ctg atc tac tgg gca tcc act agg gaa tct ggt gtc        192
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttt act ctt acc        240
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

atc agc act gta caa gtt gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cat caa        288
Ile Ser Thr Val Gln Val Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
                85                  90                  95

tac ctc tcc tcg tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa        336
Tyr Leu Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 33
<211> 112
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 33

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


Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
            20                  25                  30


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


Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60


Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
```

65 70 75 80

Ile Ser Thr Val Gln Val Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 34
<211> 357
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(357)
<223> SC16.7 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 34

```
gag gtc cag ctg caa cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct  48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag att tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggc tat  96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

aaa atg cac tgg gtg aag caa agc cat gta aag agc ctt gag tgg att 144
Lys Met His Trp Val Lys Gln Ser His Val Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga cgt att aat cct tac aat ggt gct act agc tac aac cag aat ttc 192
Gly Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Ala Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe
    50                  55                  60

aag gac aag gcc acc ttg act gta gat aag tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gac ctc cac agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat ttc tgt 288
Met Asp Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

gca aga ggg gac tat agg tac gac tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg 336
Ala Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

act ctg gtc act gtc tct gca                                     357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 35
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

20

<400> 35

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Lys Met His Trp Val Lys Gln Ser His Val Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 36
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.8 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 36
gaa atc cag atg acc cag tct cca tcc tct atg tct gca tct ctg gga 48
Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gac aga ata acc atc act tgc cag gca act caa gac att gtt aag aat 96
Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Asn
20 25 30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa ccc cct tca ttc ctg atc 144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Ser Phe Leu Ile
35 40 45

tat tat gca att gaa ctg gca gaa ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192

```
Tyr Tyr Ala Ile Glu Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt ggg tct ggg tca gac tat tct ctg aca atc agc aac ctg gag tct        240
Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Ser
65                  70                  75                  80

gaa gat ttt gca gac tat tac tgt cta cag ttt tat gag ttt ccg ttc        288
Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Phe
                85                  90                  95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa                            321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105


<210>  37
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  37

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


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


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


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


Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Ser
65                  70                  75                  80


Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Phe
                85                  90                  95


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


<210>  38
<211>  363
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(363)
<223>  SC16.8 VH

<220>
<221>  CDS
```

<222> (1)..(363)

<400> 38

```
cag gcc cag ctg cag cag tct gga gct gag ctg gta agg cct ggg act        48
Gln Ala Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1               5                   10                  15

tca gtg aag gtg tcc tgc aag gct tct gga tac gcc ttc act aat tac        96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

ttg ata gag tgg gta aag cag agg cct gga cag ggc ctt gag tgg att       144
Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga gtg att aat cct gga act ggt ggt act aac tac aat gag aac ttc       192
Gly Val Ile Asn Pro Gly Thr Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gca act ctg act gca gac aaa tcc tcc agt act gcc tac       240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg cag ctc agc agc ctg aca tct gat gac tct gcg gtc tat ttc tgt       288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

gca aga tcc ccc tat gat tac cac gag ggt gct atg gac tac tgg ggt       336
Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr His Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca                                   363
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 39
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 39

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
```

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr His Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 40
<211> 324
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(324)
<223> SC16.10 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 40

```
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cta ggg          48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gaa cgg gtc acc atg acc tgc act gcc agc tca agt gta agt tcc agt          96
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

tac ttg cac tgg tac cag cag aag cca gga tca tcc ccc aaa ctc tgg         144
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
        35                  40                  45

att tat agc act tcc aac ctg gct tct gga gtc cca act cgc ttc agt         192
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Thr Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag         240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65                  70                  75                  80

gct gaa gat gct gcc act tat tac tgc cac cag tat cat cgt tcc cca         288
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
                85                  90                  95

ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa                         324
Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 41
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 41

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly

```
1               5                   10                  15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65                  70                  75                  80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
                85                  90                  95

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

<210> 42
<211> 360
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(360)
<223> SC16.10 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 42

```
cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag tcc tcc cag        48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Ser Ser Gln
1               5                   10                  15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct        96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30

ggt atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag       144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aac cca gtc       192
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val
    50                  55                  60

ctg aag agc cga ctg act atc tcc aag gat acc tcc agc agc cag gta       240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val
65                  70                  75                  80

ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gat act gcc aca tac tat       288
```

```
Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

tgt gct cga tta gtt gat gat ctg tac tac ttt gac tac tgg ggc caa        336
Cys Ala Arg Leu Val Asp Asp Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

ggc acc act ctc aca gtc tcc tca                                        360
Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  43
<211>  120
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  43

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


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


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


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


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


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


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


Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  44
<211>  336
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(336)
<223>  SC16.11 VL

<220>
<221>  CDS
```

<222> (1)..(336)

<400> 44

```
gat gtt gag atg acc cag act cca ctc act ttg tcg gtt acc att gga        48
Asp Val Glu Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1               5                  10                  15

caa cca gcc tcc atc tct tgc aag tca agt cag agc ctc tca gac agt        96
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Ser Asp Ser
            20                  25                  30

gat gga aag aca tat ttg aat tgg atg ttt cag agg cca ggc cgg tct       144
Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Met Phe Gln Arg Pro Gly Arg Ser
        35                  40                  45

cca aag cgc cta atc tat ctg gtg tct aaa ctg gac tct gga gtc cct       192
Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc act ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca ctg aaa atc       240
Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gtt tac tat tgc tgg caa ggt       288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
                85                  90                  95

aaa cat ttt ccg tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa       336
Lys His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 45
<211> 112
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 45

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

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

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

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

Asp Arg Phe Thr 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 Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
                85                  90                  95

Lys His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
```

100 105 110

<210> 46
<211> 351
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.11 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 46

```
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag          48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggt tat acc ttc aca gac tat          96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

tca atg cac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg         144
Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
        35                  40                  45

ggc tgg ata aac act gag act gtt gag cca aca tat gca gat gac ttc         192
Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Val Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

atg gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt         240
Met Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
65                  70                  75                  80

ttg cag atc aac aac ctc gaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt         288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Glu Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

gct aga ttt ggt tcc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca         336
Ala Arg Phe Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
            100                 105                 110

gtc acc gtc tcc tca                                                    351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 47
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 47

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
```

```
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Val Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

Met Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
65                  70                  75                  80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 48
<211> 318
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.13 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 48

```
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca ctc gtg tct gca tct cca ggg         48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Val Ser Ala Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg         96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

tac tgg tac cag cag aaa cca aga tcc tcc ccc aaa ccc tgg att tat        144
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

ctc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt        192
Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag gct gaa        240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg cgt agt aac cca ttc acg        288
```

```
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Asn Pro Phe Thr
                85                  90                  95

ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa                              318
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  49
<211>  106
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  49

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


Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30


Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
        35                  40                  45


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


Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80


Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Asn Pro Phe Thr
                85                  90                  95


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


<210>  50
<211>  372
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(372)
<223>  SC16.13 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(372)

<400>  50
cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag         48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct         96
```

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

ggt atg ggt gta ggc tgg att cgg cag cca tca ggg aag ggt ctg gag        144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aac cca gcc        192
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
    50                  55                  60

ctg aag agc cga ctg act atc tcc aag gat acc tcc agc agc cag gta        240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val
65                  70                  75                  80

ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gat act gcc aca tac tac        288
Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

tgt gct cgc ata gtt tcc ttt gat aac gac gtt gtc tct gct atg gac        336
Cys Ala Arg Ile Val Ser Phe Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp
            100                 105                 110

tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tcn                      372
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Xaa
        115                 120
```

<210> 51
<211> 124
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (124)..(124)
<223> 'Xaa' в положении 124 обозначает Ser.

<400> 51

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

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

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

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

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

Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
```

```
Cys Ala Arg Ile Val Ser Phe Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp
            100                 105                 110


Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Xaa
        115                 120


<210>  52
<211>  321
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(321)
<223>  SC16.15 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(321)

<400>  52
gac atc cag atg act cag tct cca gcc tcc ctg gct gca tct gtg gga         48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

gaa act gtc gcc atc aca tgt cga gca agt gag aac att tac tac aat         96
Glu Thr Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Asn
            20                  25                  30

tta gca tgg tat cag cag aaa caa ggg aaa tct cct cag ctc ctg atc        144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tat act gca aac agt ttg gaa gat ggt gtc cca tcg agg ttc agt ggc        192
Tyr Thr Ala Asn Ser Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg aca cag tat tct ttg aag atc aac agc atg cag cct        240
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Met Gln Pro
65                  70                  75                  80

gaa gat tcc gca act tat ttc tgt aaa cag gct tat gac gtt cct ccg        288
Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Lys Gln Ala Tyr Asp Val Pro Pro
                85                  90                  95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa                            321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  53
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  53

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

```
Glu Thr Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Asn
            20                  25                  30

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

Tyr Thr Ala Asn Ser Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Met Gln Pro
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 54
<211> 351
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.15 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 54

```
cag gtc cag ctt cag cag tct ggg gct gaa ctg gca aaa cct ggg gcc          48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag atg tcc tgt aag gct tct ggc tac acc ttt act cgc tac          96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30

tgg ata cac tgg ata aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gaa tgg att         144
Trp Ile His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga tac att aat cct aca act gtt tat act gag ttc aat cag aac ttc         192
Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe
    50                  55                  60

aag gac aag gcc act ttg act gca gac aaa tcc tcc acc aca gcc tcc         240
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Ser
65                  70                  75                  80

atg caa ctg agc agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt         288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
gca aga ggc ggt agt aac ttc ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act        336
Ala Arg Gly Gly Ser Asn Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

ctc aca gtc tcc tca                                                  351
Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 55
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 55

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Ser
65                  70                  75                  80

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

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

Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 56
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.18 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 56

```
gat atc cag atg aca cag act aca tcc tcc ctg tct gcc tct ttg gga          48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag aat att atc aat tat          96
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ile Asn Tyr
            20                  25                  30

tta aac tgg tat cag cag aag cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc         144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tac tac aca tca aga tta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc         192
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt ggg tct ggg aca gat tat tct ctc acc atc agc aac ctg gaa cct         240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

gaa gat att gcc act tac tat tgt caa cag tat agt gag cgt ccg tac         288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Glu Arg Pro Tyr
                85                  90                  95

acg ttc ggg ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa                             321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 57
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 57

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 58
<211> 351
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.18 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 58

```
gaa gtg aag ctg gag gag tca gga gga ggc ttg gta caa cct gga gaa          48
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

tcc atg aaa ctc tct tgt gct gct tct gga ttc act ttt agt gat gcc          96
Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
            20                  25                  30

tgg atg gac tgg gtc cgc cag tct cca gag aag gga ctt gag tgg gtt         144
Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

gct gaa att aga aac aaa gct aat aat cat gca aca tat tat gct gag         192
Ala Glu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
    50                  55                  60

tct gtg aaa ggg aaa ttc acc atc tca aga gat gat tcc aaa agt aga         240
Ser Val Lys Gly Lys Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Arg
65                  70                  75                  80

gtg tac ctg caa atg aac aac tta aga gct gca gac act ggc att tat         288
Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Ala Asp Thr Gly Ile Tyr
                85                  90                  95

tac tgt acg gcc tat agt aac ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg         336
Tyr Cys Thr Ala Tyr Ser Asn Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

gtc act gtc tct aca                                                    351
Val Thr Val Ser Thr
        115
```

<210> 59
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 59

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


Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
            20                  25                  30
```

```
Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Glu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
    50                  55                  60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Ala Asp Thr Gly Ile Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Thr Ala Tyr Ser Asn Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Thr
        115
```

<210> 60
<211> 318
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.19 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 60

```
gac atc cag atg aca cag tct cca tcc tca ctg tct gca tct ctg gga        48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

ggc aaa gtc acc ttc act tgc aag gca agc caa gac att cac aag tat        96
Gly Lys Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Lys Tyr
            20                  25                  30

gta gct tgg tac caa cac aag cct gga aaa ggt cct agg ctg ctc ata       144
Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

cat tac aca tct aca tta cag cca ggc atc tca tca agg ttc agt gga       192
His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Ser Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt ggg tct ggg aga gat tat tcc ttc agc atc agc aac ctg gag cct       240
Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

gaa gat att gca act tat tat tgt cta cag tat aat aat ctg tac acg       288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Asn Leu Tyr Thr
                85                  90                  95
```

ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 318
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 61
<211> 106
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 61

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

Gly Lys Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Lys Tyr
20 25 30

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

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Ser Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 62
<211> 354
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.19 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 62
gag gtt cag ctg cag cag tct ggg gct gag ctt gtg agg cca ggg gcc 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtc aag ttg tcc tgc aca gct tct ggc ttc aac att aaa gac agc 96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Ser
20 25 30

```
ctt ttg cac tgg gtg aag cag agg cct gaa aag ggc ctg gag tgg att        144
Leu Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

ggg tgg att gat cct gag gat ggt gaa act aaa tat gcc ccg aac ttc        192
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Pro Asn Phe
    50                  55                  60

cag gac aag gcc act ata act aca gac tca tcc tcc aac aca gcc tac        240
Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Thr Asp Ser Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa ctc atc agc ctg aca tct gtt gac act gcc atc tat tac tgt        288
Leu Gln Leu Ile Ser Leu Thr Ser Val Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcc tat ggt aac tac gtg cgg cac ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc        336
Ala Tyr Gly Asn Tyr Val Arg His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

act ctc aca gtc tcc tca                                               354
Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 63
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 63

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Pro Asn Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Thr Asp Ser Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ile Ser Leu Thr Ser Val Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Tyr Gly Asn Tyr Val Arg His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 64
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.20 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 64

```
gaa atc cag atg acc cag tct cca tcc tct atg tct gca tct ctg gga         48
Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

gac aga ata acc atc act tgc cag gca act caa gac att gtt aag aat         96
Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Asn
            20                  25                  30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa ccc cct tca ttc ctg atc        144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Ser Phe Leu Ile
        35                  40                  45

tat tat gca act gaa ctg gca gaa ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc        192
Tyr Tyr Ala Thr Glu Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt ggg tct ggg tca gac tat tct ctg aca atc agg aac ctg gag tct        240
Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Arg Asn Leu Glu Ser
65                  70                  75                  80

gaa gac ttt gca gac cat tac tgt cta cag ttt tat gag ttt ccg ttc        288
Glu Asp Phe Ala Asp His Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Phe
                85                  90                  95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa                            321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 65
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 65

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

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

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

```
Tyr Tyr Ala Thr Glu Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 66
<211> 363
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.20 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 66

```
cag gtc cag ttg cag cag tct gga act gag ctg gta agg cct ggg act        48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1               5                   10                  15

tca gtg agg gtg tcc tgc aag gct tct gga tac gcc ttc ggt aat cac        96
Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Gly Asn His
            20                  25                  30

ttg att gag tgg gtg aag cag agg cct gga cag ggc ctt gag tgg att       144
Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga gtg att aat cct gga act ggt ggt act cac tac aat gag aag ttc       192
Gly Val Ile Asn Pro Gly Thr Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

aag gac aag gca aga ctg acc gca gac aaa tcc tcc aac act gcc tac       240
Lys Asp Lys Ala Arg Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg cac ctc aac agc ctg aca tct gat gac tct gcg gtc tat ttc tgt       288
Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

gca aga tcc ccc tat gat tac cac gag ggt gct atg gac tac tgg ggt       336
Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr His Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca                                   363
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 67
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 67

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

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Gly Asn His
20 25 30

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

Gly Val Ile Asn Pro Gly Thr Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Arg Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr His Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68
<211> 339
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(339)
<223> SC16.21 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)

<400> 68
gac att gtg atg aca cag tct cca tcc tcc ctg gct atg tca gta gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly
1 5 10 15

cag aag gtc act atg agc tgc aag tcc agt cag agc ctt tta aat agt 96
Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

```
agc aat caa aag aat tat ttg gcc tgg tat cag cag gaa cca gga cag        144
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Gln
        35                  40                  45

tct cct aaa ctt ctg gta tcc ttt gca tcc act agg gaa tct ggg gtc        192
Ser Pro Lys Leu Leu Val Ser Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctt acc        240
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

atc agc ggt gtg cag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa        288
Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95

cat tat agc att ccg ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg        336
His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
            100                 105                 110

aaa                                                                    339
Lys
```

<210> 69
<211> 113
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 69

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Val Ser Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95

His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
            100                 105                 110

Lys
```

<210> 70
<211> 372
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(372)
<223> SC16.21 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(372)

<400> 70

```
cag gtt cag cta caa cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gcc         48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag att tcc tgc aag gct tct ggc tat gca ttc agt agc tcc         96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
            20                  25                  30

tgg atg aac tgg gtg aag cag agg cct gga aag ggt ctt gag tgg att        144
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga cgg att tat cct gga gat gga gat act aac tac aat ggg aag ttc        192
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gcc aca ctg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg caa ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tac ttc tgt        288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

gca atg ggt att tat aac tac gat ggt agc cgt tac tat tct atg gac        336
Ala Met Gly Ile Tyr Asn Tyr Asp Gly Ser Arg Tyr Tyr Ser Met Asp
            100                 105                 110

tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca                        372
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 71
<211> 124
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 71

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
            20                  25                  30
```

```
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Met Gly Ile Tyr Asn Tyr Asp Gly Ser Arg Tyr Tyr Ser Met Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 72
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.22 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 72

```
gat atc cag atg aca cag act aca tcc tcc ctg tct gcc tct ctg gga         48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gac att aag aat tat         96
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Lys Asn Tyr
            20                  25                  30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ccc ctg atc        144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Pro Leu Ile
        35                  40                  45

tac tac aca tca aga gta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc        192
Tyr Tyr Thr Ser Arg Val His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt ggg tct gga aca gat tat tct ctc acc att agc aac ctg gag caa        240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80

gaa gat att gcc act tac ttt tgc cag cag ggt tat acg ctt cca ttc        288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Phe
                85                  90                  95
```

45

```
acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ath aar                          321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  73
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  73

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


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


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


Tyr Tyr Thr Ser Arg Val His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60


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


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


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


<210>  74
<211>  360
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(360)
<223>  SC16.22 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(360)

<400>  74
cag gtc cag ctg cag cag cct ggg gct gaa ctg gtg aag cct ggg gct        48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag ctg tcc tgt aag gct tct gga tac acc ttc act acc tac        96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30
```

```
tgg atg cac tgg gtg aag cag agg cct gga caa ggc ctt gag tgg atc        144
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga gag att gat cct tct gat agt tat act tac tac aat caa aag ttc        192
Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gcc aca ttg act gta gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg caa ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tat tat tgt        288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga ggg gac tat ggt aac ccc tat gct atg gac tac tgg ggt caa        336
Ala Arg Gly Asp Tyr Gly Asn Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

gga tcc tca gtc acc gtc tcc tca                                      360
Gly Ser Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 75
<211> 120
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 75

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

Gly Ser Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 76
<211> 324
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(324)
<223> SC16.23 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 76

```
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cct ggg          48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

gag aag gtc acc ttg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tcc agg          96
Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Arg
            20                  25                  30

tac ttg tac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ctc tgg         144
Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
        35                  40                  45

att tat agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt         192
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc ata atc agc agc atg gag         240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Ile Ile Ser Ser Met Glu
65                  70                  75                  80

gct gaa gat gct gcc tct tat ttc tgc cat cag tgg agt aat tac cca         288
Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Asn Tyr Pro
                85                  90                  95

ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa                         324
Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 77
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 77

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

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

```
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Ile Ile Ser Ser Met Glu
65                  70                  75                  80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Asn Tyr Pro
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 78
<211> 372
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(372)
<223> SC16.23 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(372)

<400> 78

```
cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag         48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct         96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30

aat acg ggc ata ggc tgg att cgt cag cct tca ggg acg ggt ctg gag        144
Asn Thr Gly Ile Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Thr Gly Leu Glu
        35                  40                  45

tgg ctg gca cac att tgg tgg aat gat gat aag tac tat aat cca tcc        192
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

ctg aag agc cgg ctc aca atc tcc aag gaa acc tcc aac aac cag gta        240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Thr Ser Asn Asn Gln Val
65                  70                  75                  80

ttc ctc aag atc acc aat gtg gac act gca gat act gcc tca tac ttc        288
Phe Leu Lys Ile Thr Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe
                85                  90                  95

tgt gtt caa atc ggg cgc gac tac agt aac tac gcc tgg tat ttc gat        336
Cys Val Gln Ile Gly Arg Asp Tyr Ser Asn Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp
            100                 105                 110

gtc tgg ggc gca ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca                        372
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 79
<211> 124
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 79

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

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

Asn Thr Gly Ile Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Thr Gly Leu Glu
35 40 45

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

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

Phe Leu Lys Ile Thr Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe
85 90 95

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

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 80
<211> 318
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.25 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 80
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg 96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

```
cac tgg tac cag cag aag tca ggc acc tcc ccc aaa aga tgg att tat        144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

gac tca tcc aaa ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt        192
Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag gct gaa        240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg agt agt aac ccg ctc acg        288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
                85                  90                  95

ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa                               318
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 81
<211> 106
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 81

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

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

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 82
<211> 372
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(372)
<223> SC16.25 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(372)

<400> 82
```
cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag         48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct         96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30

ggt atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cct tca gga gag ggt cta gag        144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Glu Gly Leu Glu
        35                  40                  45

tgg ctg aca gac att tgg tgg gat gac aat aag tac tat aac cca tcc        192
Trp Leu Thr Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

ctg aag agc cgg ctc aca atc tcc aag gat acc tcc agc aac cag gta        240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65                  70                  75                  80

ttc ctc aat atc acc agt gtg gac act gca gat act gcc act tac tac        288
Phe Leu Asn Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

tgt gct cga aga gtt aac tat tat tac gac ccg tac tat gct atg gac        336
Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
            100                 105                 110

tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca                        372
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 83
<211> 124
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 83

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

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

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

Trp Leu Thr Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
```

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


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


Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
            100                 105                 110


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


<210>  84
<211>  336
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(336)
<223>  SC16.26 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(336)

<400>  84
gat gtt gag atg acc cag act cca ctc act ttg tcg gtt acc att gga         48
Asp Val Glu Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1               5                   10                  15

caa cca gcc tcc atc tct tgc aag tca agt cag agc ctc tca gac agt         96
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Ser Asp Ser
            20                  25                  30

gat gga aag aca tat ttg aat tgg atg ttt cag agg cca ggc cgg tct        144
Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Met Phe Gln Arg Pro Gly Arg Ser
        35                  40                  45

cca aag cgc cta atc tat ctg gtg tct aaa ctg gac tct gga gtc cct        192
Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc act ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca ctg aaa atc        240
Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gtt tac tat tgc tgg caa ggt        288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
                85                  90                  95

aaa cat ttt ccg tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa        336
Lys His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110


<210>  85
<211>  112
<212>  PRT
```

<213> Mus musculus

<400> 85

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

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

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

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

Asp Arg Phe Thr 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 Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
                85                  90                  95

Lys His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 86
<211> 351
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.26 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 86

```
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag         48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggt tat tcc ttc aca gac tat         96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

tca atg cac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg        144
Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
        35                  40                  45

ggc tgg ata aac act gag act gtt gag cca aca tat gca gat gac ttc        192
Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Val Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60
```

```
atg gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt        240
Met Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
65                  70                  75                  80

ttg cag atc aac aac ctc gaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt        288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Glu Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

gct aga ttt ggt tcc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca        336
Ala Arg Phe Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
            100                 105                 110

gtn acv gtn tcn tcn                                                   351
Val Xaa Val Xaa Xaa
        115
```

<210> 87
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (114)..(114)
<223> 'Xaa' в положении 114 обозначает Thr.

<220>
<221> misc_feature
<222> (116)..(116)
<223> 'Xaa' в положении 116 обозначает Ser.

<220>
<221> misc_feature
<222> (117)..(117)
<223> 'Xaa' в положении 117 обозначает Ser.

<400> 87

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Val Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

Met Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Phe Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
```

```
          100                 105                 110


Val Xaa Val Xaa Xaa
        115


<210>  88
<211>  318
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(318)
<223>  SC16.29 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(318)

<400>  88
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg         48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

gag aag gtc acc ata acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg         96
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

cac tgg ttc cag cag aag cca ggc act tct ccc aaa ctc tgg att tat        144
His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

acc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt        192
Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

gga tct ggg acc tct tac tct ctc aca gtc agc cga atg gag gct gaa        240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Val Ser Arg Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

gat gct gcc act tat tac tgc cag caa agg agt ctt tat ccg tac acg        288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Leu Tyr Pro Tyr Thr
                85                  90                  95

ttc gga ggg ggg acc aag gtg gaa ata aaa                                318
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  89
<211>  106
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  89

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


Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
```

```
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Val Ser Arg Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Leu Tyr Pro Tyr Thr
                85                  90                  95

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

<210> 90
<211> 363
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.29 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 90

```
cag gtt cag cta cag cag tct gga gct gag ctg gcg agg ccc ggg gct         48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag ctg tcc tgc aag gct tca ggc tac acc ttc act gac cag         96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Gln
            20                  25                  30

tat ata aac tgg gtg aag cag agg act gga cag ggc ctt gag tgg att        144
Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga gag att tat ccc gga agg ggt aat act tac tac aat gag aag ttc        192
Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Arg Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gcc aca ctg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg caa ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat ttc tgt        288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

gca aga gag gat ggt ggt tac gac gat gcc tgg ttt gct tac tgg ggc        336
```

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

caa ggg act ctg gtc act gtc tct gca                                    363
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115                 120


<210>  91
<211>  121
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  91

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


Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Gln
            20                  25                  30


Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45


Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Arg Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60


Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


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


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


Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115                 120


<210>  92
<211>  324
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(324)
<223>  SC16.30 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(324)

<400>  92
caa att gtt ctg acc cag tct cca aca atc atg tct gca tct cta ggg          48
```

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

gaa cgg gtc acc atg acc tgc act gcc agc tca agt gta act tcc agt          96
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
            20                  25                  30

tac ttg cac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ctc tgg         144
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
        35                  40                  45

att tat agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cca gct cgc ttc agt         192
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag         240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65                  70                  75                  80

gct gaa gat gct gcc act tat tac tgc cac cag ttt cat cgt tcc cca         288
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
                85                  90                  95

ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa                         324
Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  93
<211>  108
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  93

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


Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
            20                  25                  30


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


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


Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65                  70                  75                  80


Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
                85                  90                  95


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


<210>  94
```

<211> 360
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(360)
<223> SC16.30 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 94

```
cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag         48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct         96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30

ggt atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag        144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aaa cca gcc        192
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Lys Pro Ala
    50                  55                  60

ctg aag agc cga ctg act gtc tcc aag gat acc tcc agc aac cag gtt        240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Val Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65                  70                  75                  80

ttc ctc aag atc gcc act gtg gac gct gca gat act ggc aca tac tac        288
Phe Leu Lys Ile Ala Thr Val Asp Ala Ala Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

tgt gct cga atc gtt gat ggt cac ccc ccg ttt gct tac tgg ggc caa        336
Cys Ala Arg Ile Val Asp Gly His Pro Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

ggg act ctg gtc act gtc tct gca                                       360
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115                 120
```

<210> 95
<211> 120
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 95

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

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

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
```

```
        35                  40                  45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Lys Pro Ala
    50                  55                  60

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

Phe Leu Lys Ile Ala Thr Val Asp Ala Ala Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Ile Val Asp Gly His Pro Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115                 120
```

<210> 96
<211> 336
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(336)
<223> SC16.30 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 96

```
gac att gtg ctg acc cag tct cca ctc tct ctg cct gtc aat att gga         48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Asn Ile Gly
1               5                   10                  15

gat caa gcc tct atc tct tgc aag tct act aag agt ctt ctg aat agt         96
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

gat gga ttc act tat ttg gac tgg tat ttg cag agg cca ggc cag tct        144
Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca caa ttc cta ata tat ttg gtt tct aat cga ttt tct gga gtt cca        192
Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt ggg tca gga aca gat ttc aca ctc aag atc        240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gta tat tat tgc ttc cag agt        288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser
                85                  90                  95

aac tat ctt ccg ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aga        336
```

Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
100 105 110

<210> 97
<211> 112
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 97

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

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

Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
100 105 110

<210> 98
<211> 357
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(357)
<223> SC16.31 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 98
gag gtc caa ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc agt cgt ttc 96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Arg Phe
20 25 30

tat atg cac tgg gtg aag caa agt cct gaa aat agt ctt gag tgg att 144

```
Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Asn Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga gag att aat cct agc act ggg ggt aca agc tac aac cag aag ttc        192
Gly Glu Ile Asn Pro Ser Thr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gcc aca tta act gta gat aaa tcc tcc agc aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg cag ctc aag agc ctg aca tct gaa gag tct gca gtc tat tac tgt        288
Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

act agg ggt tac ggg agc aac tgg tac ttc gat gtc tgg ggc gca ggg        336
Thr Arg Gly Tyr Gly Ser Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
            100                 105                 110

acc acg gtc acc gtc tcc aca                                           357
Thr Thr Val Thr Val Ser Thr
        115
```

<210> 99
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 99

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Arg Phe
            20                  25                  30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Asn Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

Thr Thr Val Thr Val Ser Thr
        115
```

<210> 100

<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.34 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 100

```
agt att gtg atg acc cag act ccc aaa ttc ctg ctt gta tca gca gga         48
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1               5                   10                  15

gac agg gtt acc ata acc tgc aag gcc agt cag agt gtg agt aat gat         96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
            20                  25                  30

gta gct tgg tac caa cag aag cca ggg cag tct cct aaa ctg ctg ata        144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tac tat gca tcc aat cgc tac agt gga gtc cct gat cgc ttc act ggc        192
Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

agt gga tat ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc act gtg cag gct        240
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65                  70                  75                  80

gaa gac ctg gca gtt tat ttc tgt cag cag gat tat agc tct ccg tgg        288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Trp
                85                  90                  95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa                           321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 101
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 101

```
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1               5                   10                  15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
```

```
    50                  55                  60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 102
<211> 354
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.34 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 102

```
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag agg cct gga gag         48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Arg Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct gga tat acc ttc aca aac tat         96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg        144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
        35                  40                  45

ggc tgg ata aac acg tac act gga gac cca aca tat gct gat gac ttc        192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc tat        240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt        288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

gca aga att ggc ggt aat agt ccc tct gat tac tgg ggc caa ggc acc        336
Ala Arg Ile Gly Gly Asn Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

tct ctc aca gtc tcc tca                                               354
Ser Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 103
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 103

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ile Gly Gly Asn Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 104
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.35 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 104
gat atc cag atg aca cag act aca tcc tcc ctg tct gcc tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gac att agc aat tat 96
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc 144

```
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tac tac aca tca aga tta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc        192
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt ggg tct gga aca gat tat tct ctc acc att agc aac ctg gag caa        240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80

gaa gat att gcc act tac ttt tgc caa cag ggt aat acg ctt ccg tac        288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
                85                  90                  95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa                            321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  105
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  105

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


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


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


Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60


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


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


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


<210>  106
<211>  360
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(360)
```

<223> SC16.35 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 106

```
gat gtg cag ctt cag gag tcg gga cct ggc ctg gtg aaa cct tct cag         48
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

tct ctg tcc ctc acc tgc act gtc act ggc tac tca atc acc agt gat         96
Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

tat gcc tgg aac tgg atc cgg cag ttt cca gga aac aaa ctg gag tgg        144
Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
        35                  40                  45

atg ggc tac ata agc tac agt ggt agc act agc tac aac cca tct ctc        192
Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aaa agt cga atc tct atc act cga gac aca tcc aag aac cag ttc ttc        240
Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65                  70                  75                  80

ctg cag ttg aat tct gtg act act gag gac aca gcc aca tat tac tgt        288
Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga ttt tac tac ggt agt agc tat gct atg gac tac tgg ggt caa        336
Ala Arg Phe Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

gga acc tca gtc acc gtc tcc tca                                       360
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 107
<211> 120
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 107

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

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

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
```

65 70 75 80

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

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 108
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.36 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 108

```
gaa aca act gtg acc cag tct cca gca tcc ctg tcc gtg act aca gga   48
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Thr Thr Gly
1               5                  10                  15

gaa aaa gtc act atc aga tgc ata acc acc cct gat att gat gat gat   96
Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Thr Pro Asp Ile Asp Asp Asp
            20                  25                  30

atg aac tgg tac cag cag aag cca ggg gaa cct cct aac ctc ctt att  144
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Asn Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tca gaa ggc aat agt ctt cgt cct gga gtc cca tcc cga ttc tcc agc  192
Ser Glu Gly Asn Ser Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
    50                  55                  60

agt ggc tat ggc aca aat ttt gtt ttt aca att gaa aac acg ctc tca  240
Ser Gly Tyr Gly Thr Asn Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Thr Leu Ser
65                  70                  75                  80

gaa gat gtt gca gat tac tac tgt ttg caa agt gat aac atg cca ttc  288
Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Met Pro Phe
                85                  90                  95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aar                      321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 109
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 109

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

Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Thr Pro Asp Ile Asp Asp Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Tyr Gly Thr Asn Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Thr Leu Ser
65 70 75 80

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

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

<210> 110
<211> 354
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.35 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 110
cag gtc cag ctg cag cag tct ggg gct gaa ctg gca aaa cct ggg gcc 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct ggc tac acc ttt act acc tac 96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

tgg atg cac tgg gta aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gaa tgg att 144
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga tac att aat cct agc agt ggt tat act gag tac aat cag aag ttc 192
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

aag gac aag gcc aca ttg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240

```
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg caa cta agc agc ctg aca tct gag gac tct tca gtc tat tac tgt        288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ser Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga aag ggt agt aac agg ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act        336
Ala Arg Lys Gly Ser Asn Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

ctg gtc act gtc tct tcn                                               354
Leu Val Thr Val Ser Xaa
        115


<210>  111
<211>  118
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (118)..(118)
<223>  'Xaa' в положении 118 обозначает Ser.

<400>  111

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


Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30


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


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


Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


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


Ala Arg Lys Gly Ser Asn Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110


Leu Val Thr Val Ser Xaa
        115


<210>  112
<211>  312
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus
```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(312)
<223> SC16.38 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(312)

<400> 112

```
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg          48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt ata aat tac atg          96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Met
            20                  25                  30

cac tgg tac cag cag aag cca ggc acc tcc ccc aaa aga tgg att tat         144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

gac aca tcc aaa ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt         192
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

ggg tct ggg acc tct tat tct ctc aca atc agc agc atg gag gct gaa         240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

gat gct gcc act tat tac tgc cat cag cgg agt acg tgg acg ttc ggt         288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Trp Thr Phe Gly
                85                  90                  95

gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa                                        312
Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100
```

<210> 113
<211> 104
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 113

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Met
            20                  25                  30

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

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
```

```
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80


Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Trp Thr Phe Gly
                85                  90                  95


Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100


<210>  114
<211>  348
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(348)
<223>  SC16.38 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(348)

<400>  114
gag gtt cag ctg cag cag tct ggg gca gag ctt gtg aag cca ggg gcc         48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtc aag ttg tcc tgc aca gtt tct ggc ttc aac att aaa gac acc         96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30

tat ata cac tgg gtg aag cag agg cct gaa cag ggc ctg gag tgg att        144
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga agg att gat cct gcg aat ggt aat act aaa tat gac ccg aag ttc        192
Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aag gcc act ata aca gca gac aca tcc tcc aac aca gcc tac        240
Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

ctg cag ctc agc agc ctg aca tct gag gac act gcc gtc tat tac tgt        288
Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gct aga ccg acg ggg tac ttt gaa tac tgg ggc caa ggc acc act ctc        336
Ala Arg Pro Thr Gly Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
            100                 105                 110

aca gtc tcc tca                                                       348
Thr Val Ser Ser
        115


<210>  115
<211>  116
<212>  PRT
```

<213> Mus musculus

<400> 115

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Pro Thr Gly Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 116
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.41 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 116
gat atc cag atg aca cag act aca tcc tcc ctg tct gcc tct ttg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gat gtt atc aat tat 96
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ile Asn Tyr
20 25 30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc 144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

```
tac tac aca tca agg tta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc        192
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt ggg tct agg aca gat tat tct ctc acc atc agc aac ctg gaa cct        240
Ser Gly Ser Arg Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

gaa gat att gcc act tac tat tgt cag cag tat agt gag cgt ccg tac        288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Glu Arg Pro Tyr
                85                  90                  95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa                            321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 117
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 117

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 118
<211> 351
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.41 VH

<220>

<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 118
gaa gtg aag ctt gag gag tct gga gga ggc ttg gtg caa ttt gga gga 48
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Phe Gly Gly
1 5 10 15

tcc atg aaa ctc tct tgt gct gct tct gga ttc act ttt agt gat gcc 96
Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
20 25 30

tgg atg gac tgg gtc cgc cag tct cca gag aag ggg ctt gag tgg gtt 144
Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

gct gaa att aga aac aaa gct aat aat cat gca aca tat tat cct gag 192
Ala Glu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Pro Glu
50 55 60

tct gtg aaa ggg agg ttc acc atc tca aga gat gat tcc aaa agt aga 240
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Arg
65 70 75 80

gtg tac ctg caa atg aac aac tta aga gct gaa gac act ggc att tat 288
Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

tac tgt acg ggt tac tcc tcg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg 336
Tyr Cys Thr Gly Tyr Ser Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

gtc act gtc tct gca 351
Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 119
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 119

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

Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Pro Glu
50 55 60

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

```
Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Thr Gly Tyr Ser Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 120
<211> 336
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(336)
<223> SC16.42 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 120

```
gat gtt ttg atg aca cag tct cca ctc tcc ctg tct gtc agt ctt gga         48
Asp Val Leu Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gat caa gcc tcc atc tct tgt aga tct agt cag aac att gta cac agt         96
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
            20                  25                  30

gat aga tac acc tat tta gaa tgg tac ctg cag aaa cca ggc cag tcg        144
Asp Arg Tyr Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca aaa ctc ctg ata tat ggg gtt tcc aac cga ttt tct ggg gtc cca        192
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca ctc aag atc        240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat atg gga gtt tat tac tgc ttt caa ggt        288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Met Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
                85                  90                  95

aca cat gtt ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa        336
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 121
<211> 112
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 121

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

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

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

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

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

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

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 122
<211> 354
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.42 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 122

```
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gaa ctg aag aag cct gga gag          48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca act gct          96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Ala
            20                  25                  30

gga atg cag tgg gtg caa aag atg cca gga aag ggt ttt aag tgg att         144
Gly Met Gln Trp Val Gln Lys Met Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Ile
        35                  40                  45

ggc tgg ata aac acc cac tct gga gag cca aaa tat gca gat gac ttc         192
Gly Trp Ile Asn Thr His Ser Gly Glu Pro Lys Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc tat         240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
```

```
tta cag ata agc aac ctc aaa gac gag gac acg gct acg ttt ttc tgt        288
Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
                85                  90                  95

gcg ccc cta tgg tcc gat agt agt ttt gct tac tgg ggc caa gga act        336
Ala Pro Leu Trp Ser Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

ctg gtc act gtc tct gca                                               354
Leu Val Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 123
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 123

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Ala
            20                  25                  30

Gly Met Gln Trp Val Gln Lys Met Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr His Ser Gly Glu Pro Lys Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
                85                  90                  95

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

Leu Val Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 124
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.45 VL

<220>

<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 124
gaa atc cag atg acc cag tct cca tcc tct atg tct gca tct ctg gga 48
Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gac aga ata acc atc act tgc cag gca act caa gac att gtt aag aat 96
Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Asn
20 25 30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa ccc cct tca ttc ctg atc 144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Ser Phe Leu Ile
35 40 45

tat tat gca act gaa ctg gca gaa ggg gtc cca gca agg ttc agt ggc 192
Tyr Tyr Ala Thr Glu Leu Ala Glu Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt ggg tct ggg tca gac tat tct ctg aca atc agc aac ctg gag tct 240
Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80

gaa gat ttt gca gac tat cac tgt cta cag ttt tat gag ttt ccg ttc 288
Glu Asp Phe Ala Asp Tyr His Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Phe
85 90 95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 125
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 125

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80

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

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

<210> 126
<211> 363
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.45 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 126

```
cag gtc cag ctg cag cag tct gga gct gac ctg gta agg cct ggg act  48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Arg Pro Gly Thr
1               5                   10                  15

tca gtg aag gtg tcc tgc aag gct tct gga tac tcc ttc act aat tac  96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

ctg ata gag tgg gta aag cag agg cca gga cag ggc ctt gag tgg att 144
Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga gtg att aat cct gga agt ggt gga act cac tac aat gag aaa ttc 192
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

aag gac aag gca gtt ctg act gca gac aaa tcc tcc act act gcc cac 240
Lys Asp Lys Ala Val Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala His
65                  70                  75                  80

atg cag ctc agc agc ctg aca tct gat gac tct gcg gtc tat ttc tgt 288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

gca aga tcc ccc tat gat tat aac gat ggt gct atg gac tac tgg ggt 336
Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr Asn Asp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

caa gga acc tca gtc acc gtc tct tca                             363
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 127
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 127

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

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Lys Ala Val Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala His
65                  70                  75                  80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr Asn Asp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 128
<211> 336
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(336)
<223> SC16.47 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 128

```
gat gtt gtt ctg acc cag tct cca ctc tct ctg cct gtc aat att gga          48
Asp Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Asn Ile Gly
1               5                   10                  15

gat caa gcc tct atc tct tgc aag tct act aag agt ctt ctg aat agt          96
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

gat gga ttc act tat ttg gac tgg tat ttg cag agg cca ggc cag tct         144
Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca caa ttc cta ata tat ttg gtt tct aat cga ttt tct gga gtt cca         192
Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt ggg tca gga aca gat ttc aca ctc aag atc         240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
```

```
agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gta tat tat tgc ttc cag agt        288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser
                85                  90                  95

aac tat ctt ccg ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aga        336
Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
            100                 105                 110


<210>  129
<211>  112
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  129

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


Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30


Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45


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


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


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


Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
            100                 105                 110


<210>  130
<211>  357
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(357)
<223>  SC16.47 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(357)

<400>  130
gag gtc caa ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct         48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
```

```
tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc agt cgt ttc         96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Arg Phe
            20                  25                  30

tat atg cac tgg gtg aag caa agt cct gaa aat agt ctt gag tgg att        144
Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Asn Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga gag att aat cct agc act ggg ggt aca agc tac aac cag aag ttc        192
Gly Glu Ile Asn Pro Ser Thr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gcc aca tta act gta gat aaa tcc tcc agc aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg cag ctc aag agc ctg aca tct gaa gag tct gca gtc tat tac tgt        288
Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

act agg ggt tac ggg agc aac tgt tac ttc gat gtc tgg ggc gca ggg        336
Thr Arg Gly Tyr Gly Ser Asn Cys Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
            100                 105                 110

acc acg gtc acc gtc tcc aca                                           357
Thr Thr Val Thr Val Ser Thr
        115
```

<210> 131
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 131

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Arg Phe
            20                  25                  30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Asn Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Thr Arg Gly Tyr Gly Ser Asn Cys Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
            100                 105                 110
```

```
Thr Thr Val Thr Val Ser Thr
        115


<210>  132
<211>  321
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(321)
<223>  SC16.49 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(321)

<400>  132
gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga          48
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agt tat          96
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
            20                  25                  30

tta agc tgg ttc cag cag aaa cca ggg aaa tct cct aag acc ctg atc         144
Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
        35                  40                  45

tat cga gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc         192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc acc agc ctg gag tat         240
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Tyr
65                  70                  75                  80

gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gaa ttt ccg ctc         288
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
                85                  90                  95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa                             321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105


<210>  133
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  133

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1               5                  10                  15


Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
            20                  25                  30
```

```
Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Tyr
65                  70                  75                  80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 134
<211> 351
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.49 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 134

```
cag gtt caa ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg act          48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1               5                   10                  15

tta gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac acc ttc aca agc tac          96
Leu Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

gat ata aac tgg gtg aag cag agg cct gga cag gga ctt gaa tgg att         144
Asp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga tgg att tat cct gga gat ggt aat act aag tac agt gag aaa ttc         192
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gcc aca ctg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac         240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg cag ctc acc agc ctg act tct gag aac tct gca gtc tat ttc tgt         288
Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asn Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

gca aga gac tat gat tac cct ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg         336
Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
```

```
gtc act gtc tct gca                                                    351
Val Thr Val Ser Ala
        115


<210>  135
<211>  117
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  135

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


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


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


Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60


Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


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


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


Val Thr Val Ser Ala
        115


<210>  136
<211>  318
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(318)
<223>  SC16.50 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(318)

<400>  136
gat atc cag atg aca cag act aca tcc tcc ctg tct gcc tct ctg gga          48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                  10                  15
```

```
gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gac att agc aat tat          96
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc         144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tac tac aca tca aga tta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc         192
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt ggg tct ggt aca gat tat tct ctc acc att agc aac ctg gag caa         240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80

gaa gat att gcc act tac ttt tgc caa cag ggt aat acg ctt cgg acg         288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Arg Thr
                85                  90                  95

ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa                                 318
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 137
<211> 106
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 137

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15


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


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


Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60


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


Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Arg Thr
                85                  90                  95


Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 138
<211> 363
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.50 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 138
gaa gtg cag ctg gtg gag tgt ggg gga tgc tta gtg aag cct gga ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Cys Gly Gly Cys Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

tac ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96
Tyr Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

gcc atg tct tgg gtt cgc cag tct cca gag aag agg ctg gag tgg gtc 144
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

gca gaa atc agt att ggt ggt agc tac acc tac tat cca gac act gtg 192
Ala Glu Ile Ser Ile Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

acg ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac 240
Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg gaa atg agc agt ctg agg tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt 288
Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca agg gag ggc tat gat tac gac gtg aga gct atg gac tac tgg ggt 336
Ala Arg Glu Gly Tyr Asp Tyr Asp Val Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 363
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 139
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 139

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

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

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

```
Ala Glu Ile Ser Ile Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Asp Tyr Asp Val Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 140
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.52 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 140

```
gac atc cag atg att cag tct cca tcg tcc atg ttt gcc tct ctg gga   48
Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Met Phe Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gac aga gtc agt ctc tct tgt cgg gct agt cag ggc att aga ggg act   96
Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Gly Thr
            20                  25                  30

tta gac tgg tat caa cag aaa cca aat gga act att aaa ctc ctg atc  144
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asn Gly Thr Ile Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tac tcc aca tcc aat tta aat tct ggt gtc cca tca agg ttc agt ggc  192
Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt ggg tct ggg tca gat tat tct ctc acc atc agc agc cta gag tct  240
Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65                  70                  75                  80

gaa gat ttt gca gac tat tac tgt cta cag cgt aat gcg tat cct ctc  288
Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu
                85                  90                  95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa                     321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 141
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 141

Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Met Phe Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asn Gly Thr Ile Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 142
<211> 357
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(357)
<223> SC16.52 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 142
cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

agc ctg tcc atc acg tgc gct gtc tct gga ttt tca tta acc agc ttt 96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Phe
20 25 30

gca ata cac tgg ttt cgc aag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144
Ala Ile His Trp Phe Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

```
gga gta ata tgg act ggt gga acc aca aat tat aat tcg gct ctc atg        192
Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
    50                  55                  60

tcc aga ctg agc atc agc aaa gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta        240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65                  70                  75                  80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc        288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

aga gac gat tac gac aat aat tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga        336
Arg Asp Asp Tyr Asp Asn Asn Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

acc tca gtc acc gtc tcc tca                                           357
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 143
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 143

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

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

Ala Ile His Trp Phe Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45

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

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

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

Arg Asp Asp Tyr Asp Asn Asn Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 144
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.55 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 144
gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga 48
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agc tat 96
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

tta aac tgg ttc cag cag aaa cca ggg aaa tct cct aag acc ctg atc 144
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat 240
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gag ttt ccg tac 288
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 145
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 145

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

```
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65                  70                  75                  80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 146
<211> 351
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.55 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 146

```
gag gtg cag ctt gtt gag tct ggt gga gga ttg gtg cag cct aaa ggg          48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1               5                   10                  15

tca ttg aaa ctc tca tgt gca gtc tct gca ttc acc ttc act acc tac          96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Val Ser Ala Phe Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30

gcc atg aac tgg gtc cgc cag gct cca gga aag ggt ttg gag tgg gtt         144
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

gct cgc ata aga aat aaa agt aat aat tat gca aca tat tat gcc gat         192
Ala Arg Ile Arg Asn Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60

tca gtg aaa gac agg ttc acc atc tcc aga gat gat tca caa agc atg         240
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Met
65                  70                  75                  80

ctc tat ctg caa atg aac aac ttg aaa att gag gac aca gcc atg tat         288
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Ile Glu Asp Thr Ala Met Tyr
                85                  90                  95

tac tgt gtg ttc tac tat gat tac gtc tac tgg ggc caa ggg act ctg         336
Tyr Cys Val Phe Tyr Tyr Asp Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

gtc act gtc tct gca                                                    351
Val Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 147
<211> 117
<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 147

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Val Ser Ala Phe Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30

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

Ala Arg Ile Arg Asn Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Ile Glu Asp Thr Ala Met Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Phe Tyr Tyr Asp Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 148
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.56 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 148

```
agt att gtg atg acc cag act ccc aaa ttc ctg ctt gta tca gca gga          48
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1               5                  10                  15

gac agg gtt acc ata acc tgc aag gcc agt cag agt gtg agt aat gat          96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
            20                  25                  30

gta gta tgg tac caa cag aag cca ggg cag tct cct aaa ctg ctg ata         144
Val Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
```

```
tac tat gca tcc aat cgc tac act gga gtc cct gat cgc ttc gct ggc        192
Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ala Gly
    50                  55                  60

agt gga tat ggg acg gat ttc tct ttc acc atc agc act gtg cag gct        240
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ser Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65                  70                  75                  80

gaa gac ctg gca gtt tat ttc tgt cag cag gat tat acc tct ccg tgg        288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Trp
                85                  90                  95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aga                           321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg
            100                 105
```

<210> 149
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 149

```
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1               5                   10                  15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ala Gly
    50                  55                  60

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

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

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

<210> 150
<211> 354
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.56 VH

<220>

<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 150
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gaa ctg aag aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tat 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

gcc tgg ata aac acc tac act gga gag cca aca tat gct gat gac ttc 192
Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc tct 240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Ser
65 70 75 80

ttg cag atc atc aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
Leu Gln Ile Ile Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

gca agg atc ggc gat agt agt ccc tct gac tac tgg ggg cag ggc acc 336
Ala Arg Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

act ctc aca gtc tcc tca 354
Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 151
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 151

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

```
Leu Gln Ile Ile Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 152
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.57 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 152

```
gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc atg tcc ata tca gta gga          48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Ile Ser Val Gly
1               5                   10                  15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg agt att ttt          96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Phe
            20                  25                  30

gta gcc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cta ctg att         144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tac tcg gca tcc tac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc         192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg acg gat ttc att ttc acc atc agc agt gtg cag gct         240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65                  70                  75                  80

gaa gac ctg gca gtt tac tac tgt cag caa cat tat ggt act cca ttc         288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Gly Thr Pro Phe
                85                  90                  95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg aaa ata aga                             321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Lys Ile Arg
            100                 105
```

<210> 153
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 153

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Ile Ser Val Gly
1               5                  10                  15

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

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65                  70                  75                  80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Gly Thr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Lys Ile Arg
            100                 105
```

<210> 154
<211> 354
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.57 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 154

```
gaa gtg aaa ctg gtg gag tct ggg gga gac tta gtg aag cct gga ggg         48
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

tcc cta aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc gct ttc agt agt tat         96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

gac atg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag aag aga ctg gag tgg gtc        144
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

gca acc att agc agt ggt ggt agt tac acc tat tat cca gac agt gtg        192
Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gtc agg gac acc ctg tac        240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asp Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

```
ctg caa atg agc agt ttg agg tct gag gac acg gcc ttg tat tac tgt        288
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga cag gca att ggg acg tac ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc        336
Ala Arg Gln Ala Ile Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

act ctc aca gtc tcc tca                                               354
Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 155
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 155

```
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

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

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

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

Ala Arg Gln Ala Ile Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 156
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.58 VL

<220>

<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 156
gac atc cag atg act cag tct cca gcc tcc cta tct tca tct gtg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ser Ser Val Gly
1 5 10 15

gaa act gtc acc atc aca tgt cga gca agt gag aat att tac agt tat 96
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

tta gca tgg tat cag cag aaa cag gga aaa tct cct cag ctc ctg gtc 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

tat aat gca aaa act tta gca gaa ggt gtg cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tca ggc aca cag ttt tct ctg aag atc aac agc ctg cag cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

gaa gat ttt ggg act tat tac tgt caa cat cat tat gat tct ccg ctc 288
Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
85 90 95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aga 321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
100 105

<210> 157
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 157

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
85 90 95

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


<210>  158
<211>  360
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(360)
<223>  SC16.58 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(360)

<400>  158
gat gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg cag cct gga ggg         48
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

tcc cgg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt agc ttt         96
Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
            20                  25                  30

gga atg cac tgg gtt cgt cag gct cca gag aag ggg ctg gag tgg gtc        144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

gca tac att agt agt ggc agt agt aac atc tac tat gca gac aca gtg        192
Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Asn Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
    50                  55                  60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat ccc aag aac acc ctg ttc        240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe
65                  70                  75                  80

ctg caa atg acc agt cta agg tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt        288
Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga ggc tac tat ggt aac tac gat gct atg gac tac tgg ggt caa        336
Ala Arg Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

gga acc tca gtc acc gtc tcc tca                                       360
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  159
<211>  120
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  159

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 160
<211> 339
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(339)
<223> SC16.61 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)

<400> 160

```
gat att gtg atg aca cag tct aca tcc tcc ctg gct atg tca gta gga          48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Thr Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly
1               5                   10                  15

cag aag gtc act atg agc tgc aag tcc agt cag agc ctt tta aat agt          96
Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

agc aat caa aag aat tat ttg gcc tgg tac cag cag gaa cca gga cag         144
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Gln
        35                  40                  45

tct cct aaa ctt ctg gta tcc ttt gca tcc act agg gaa tct ggg gtc         192
Ser Pro Lys Leu Leu Val Ser Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctt acc         240
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80
```

```
atc agc ggt gtg cag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa        288
Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95

cat tat agc att ccg ctc acg ttc ggt gct gga acc aag ctg gag ctg        336
His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
            100                 105                 110

aaa                                                                    339
Lys
```

<210> 161
<211> 113
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 161

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Val Ser Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95

His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
            100                 105                 110

Lys
```

<210> 162
<211> 360
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(360)
<223> SC16.61 VH

<220>

<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 162
gag gtc ctg ctc caa cgg tct gga cct gac ctg gtg aag cct ggg gct 48
Glu Val Leu Leu Gln Arg Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg acg ata ccc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act gac tac 96
Ser Val Thr Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

aac atg gac tgg gtg aag cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att 144
Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga aat att aat act tac aat ggt ggt act atc tac aac cag aag ttc 192
Gly Asn Ile Asn Thr Tyr Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

aag ggc aag gcc aca ttg act gta gac aag ccc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Pro Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg gag ctc cgc agc ctg aca tct gag gac act gca gtc tat tac tgt 288
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga cgt cta cgg tat ggg gga cac tac ttt gac tac tgg ggc caa 336
Ala Arg Arg Leu Arg Tyr Gly Gly His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

ggc acc gct ctc aca gtc tcc tca 360
Gly Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 163
<211> 120
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 163

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

Ser Val Thr Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asn Thr Tyr Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Pro Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 164
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.62 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 164

```
gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga          48
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agc ttt          96
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Phe
            20                  25                  30

tta agc tgg ttc cag cgg aaa cca ggg aaa tct ccg aag acc ctg atc         144
Leu Ser Trp Phe Gln Arg Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
        35                  40                  45

tat cgt gca aac aga tta gta gat gga gtc cca tca agg ttc act ggc         192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg caa gaa ttt tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat         240
Ser Gly Ser Gly Gln Glu Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65                  70                  75                  80

gaa gat ttg gga att tat tat tgt ctt cag tat gat gag ttt ccg tac         288
Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
                85                  90                  95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa                             321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 165
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 165

```
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

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

Leu Ser Trp Phe Gln Arg Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
        35                  40                  45

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

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

Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 166
<211> 351
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.62 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 166

```
gaa gtg atg ctg gta gag tct ggg gga gac tta gtg aag cct gga ggg         48
Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

tcc ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat         96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

gcc atg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag aag agg ctg gag tgg gtc        144
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

gca tac att agc ggt ggt ggt gat cac atc tat tat cca gac agt gtg        192
Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Asp His Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
    50                  55                  60

agg ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag gac acc ctg tac        240
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

```
ctg caa atg agc agt ctg agg tct gag gac acg gcc ttg tat gac tgt        288
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Asp Cys
                85                  90                  95

gca aga gtg aga gac tgg tac ttc gat gtc tgg ggc gca ggg acc acg        336
Ala Arg Val Arg Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr
            100                 105                 110

gtc acc gtc tcc tca                                                   351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 167
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 167

```
Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

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

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

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Asp His Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Val Arg Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 168
<211> 318
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.63 VL

<220>

<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 168
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gtc agt tac atg 96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

tac tgg tac cag cag aag tca ggc acc tcc ccc aaa aga tgg att tat 144
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

gac aca tcc aaa ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag gct gaa 240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg agt agt aac ccg tac acg 288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr
85 90 95

ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aar 318
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 169
<211> 106
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 169

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr
85 90 95

```
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  170
<211>  342
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(342)
<223>  SC16.63 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(342)

<400>  170
cag gtt cag ctg cag cag tct gga act gag ctg ctg agg cct ggg gcc         48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Leu Arg Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct act ggc tac aca ttc agt agc tac         96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

tgg atg gag tgg gta aag cag agg cct gga cat ggc ctt gag tgg att        144
Trp Met Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga gag att tta cct gga agt ggt act act cag tac aat gag aag ttc        192
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Gln Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gcc acc ttc act gca gat aca tcc tcc aac aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg cat ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gcc gtc tat tac tgt        288
Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga ggg act aac tct ctc tgg ggc caa ggg act ctg gtc act gtc        336
Ala Arg Gly Thr Asn Ser Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

tct gca                                                                342
Ser Ala



<210>  171
<211>  114
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  171

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

```
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gly Thr Asn Ser Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

Ser Ala
```

<210> 172
<211> 318
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.65 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 172

```
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca ctc atg tct gca tct cca ggg         48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

gag aag gtc acc atg acc tgc agt gtc acc tca agt gta agt tac atg         96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Val Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

tac tgg tac cag cag aag cct aga tcc tcc ccc aaa ccc tgg att tat        144
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

ctc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt        192
Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc gtg gag gct gaa        240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80
```

```
gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg agg aat aac cca ttc acg        288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Asn Asn Pro Phe Thr
                85                  90                  95

ttc ggc tcg ggg aca aag gtg gaa ata aaa                              318
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  173
<211>  106
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  173

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


Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Val Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30


Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
        35                  40                  45


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


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


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


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


<210>  174
<211>  372
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(372)
<223>  SC16.65 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(372)

<400>  174
cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag         48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1               5                   10                  15
```

```
acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct        96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30

ggt atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag       144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

tgg ctg gca ctc att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aat cca gcc       192
Trp Leu Ala Leu Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
    50                  55                  60

ctg aag agt cga ctg act atc tcc aag gat gcc tcc agc agc cag gtc       240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ala Ser Ser Ser Gln Val
65                  70                  75                  80

ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gat act gcc aca tac tac       288
Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

tgt gct cga ata gct tcc tat gat tac gac gta gtc tat gct atg gac       336
Cys Ala Arg Ile Ala Ser Tyr Asp Tyr Asp Val Val Tyr Ala Met Asp
            100                 105                 110

tac tgg ggt caa gga acc tca gtc agc gtc tcc tca                      372
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ser Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 175
<211> 124
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 175

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


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


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


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


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


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


Cys Ala Arg Ile Ala Ser Tyr Asp Tyr Asp Val Val Tyr Ala Met Asp
            100                 105                 110
```

```
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ser Val Ser Ser
        115                 120


<210>  176
<211>  327
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(327)
<223>  SC16.67 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(327)

<400>  176
cag gct gtt gtg act cag gaa tct gca ctc acc aca tca cct ggt gaa         48
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

aca gtc aca ctc act tgt cgc tca agt act ggg gct gtt aca act agt         96
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
            20                  25                  30

aac tat gcc aac tgg atc caa gaa aaa cca gat cat tta ttc act ggt        144
Asn Tyr Ala Asn Trp Ile Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
        35                  40                  45

cta ata ggt ggt acc aac aac cga gct cca ggt gtt cct gcc aga ttc        192
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
    50                  55                  60

tca ggc tcc ctg att gga gac aag gct gcc ctc acc atc aca ggg gca        240
Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65                  70                  75                  80

cag act gag gat gag gca ata tat ttc tgt ggt cta tgg tac agc aac        288
Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Gly Leu Trp Tyr Ser Asn
                85                  90                  95

cat ttg gtg ttc ggt gga gga acc aaa ctg act gtc cta                    327
His Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105


<210>  177
<211>  109
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  177

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


Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
            20                  25                  30
```

```
Asn Tyr Ala Asn Trp Ile Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
        35                  40                  45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
    50                  55                  60

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

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Gly Leu Trp Tyr Ser Asn
                85                  90                  95

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

<210> 178
<211> 351
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.67 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 178

```
gag gtg cag ctt gtt gag act ggt gga gga ttg gtg cag cct aaa ggg         48
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1               5                   10                  15

tca ttg aaa ctc tca tgt gca gtc tct gca ttc acc ttc act acc tac         96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Val Ser Ala Phe Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30

gcc atg aac tgg gtc cgc cag gct cca gga aag ggt ttg gag tgg gtt        144
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

gct cgc ata aga aat aaa agt aat aat tat gca aca tat tat gcc gat        192
Ala Arg Ile Arg Asn Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60

tca gtg aaa gac agg ttc acc atc tcc aga gat gat tca caa agc atg        240
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Met
65                  70                  75                  80

ctc tat ctg caa atg aac aac ttg aaa att gag gac aca gcc atg tat        288
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Ile Glu Asp Thr Ala Met Tyr
                85                  90                  95

tac tgt gtg ttc tac tat gat tac gtc tac tgg ggc caa ggg act ctg        336
Tyr Cys Val Phe Tyr Tyr Asp Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
```

```
gtc act gtc tct gca                                                    351
Val Thr Val Ser Ala
        115


<210>  179
<211>  117
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  179

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


Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Val Ser Ala Phe Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30


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


Ala Arg Ile Arg Asn Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60


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


Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Ile Glu Asp Thr Ala Met Tyr
                85                  90                  95


Tyr Cys Val Phe Tyr Tyr Asp Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110


Val Thr Val Ser Ala
        115


<210>  180
<211>  321
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(321)
<223>  SC16.68 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(321)

<400>  180
gaa aca act gtg acc cag tct cca gca ttc ctg tcc gtg gct aca gga          48
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Ala Thr Gly
1               5                  10                  15
```

```
gaa aaa gtc act atc aga tgc ata acc agc act gat att gat gat gat          96
Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp
            20                  25                  30

atg aac tgg tac cag cag aag cca ggg gaa cct cct aat gtc ctt att         144
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Asn Val Leu Ile
        35                  40                  45

tca gaa ggc aat act ctt cgt cct gga gtc cca tcc cga ttc tcc agc         192
Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
    50                  55                  60

agt ggc tat ggc aca gat ttt gtt ttt aca att gaa aac acg ctc tca         240
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Thr Leu Ser
65                  70                  75                  80

gaa gat gtt gca gat tac tac tgt ttg caa agt gat aac atg cct ctc         288
Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Met Pro Leu
                85                  90                  95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa                             321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 181
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 181

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

Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp
            20                  25                  30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Asn Val Leu Ile
        35                  40                  45

Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
    50                  55                  60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Thr Leu Ser
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 182
<211> 363
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.68 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 182

```
cag gtg caa ctg cag cag cct ggg gct gag ctg gtg aag cct ggg gcc          48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct ggc tac aca ttt acc aat tac          96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

aat atg cac tgg gta aag cag aca cct gga cag ggc ctg gaa tgg att         144
Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

ggg gct att ttt cca gga aat ggt ggt act tcc tac aat cag aag ttc         192
Gly Ala Ile Phe Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

aaa ggc aag gcc aca ttg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac         240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg cag ctc acc agt ttg aca tct ggg gac tct gca gtc tat tac tgt         288
Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Gly Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga tgg ggc tac ggt agt ggc ctt tat gct atg gac tac tgg ggt         336
Ala Arg Trp Gly Tyr Gly Ser Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca                                    363
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 183
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 183

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
```

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Gly Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

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

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 184
<211> 318
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.72 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 184

```
gaa aat gta ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cta ggg         48
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gag aag gtc acc atg agc tgc agg gcc agc tca agt gta aat tac atg         96
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met
            20                  25                  30

tcc tgg tac cag cag aag tca gat gcc tcc ccc aaa cta tgg att tat        144
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Asp Ala Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

tac aca tcc aac ctg gct cct gga gtc cca gct cgc ttc agt ggc agt        192
Tyr Thr Ser Asn Leu Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

ggg tct ggg aac tct tat tct ctc aca atc agc agc atg gag ggt gaa        240
Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Gly Glu
65                  70                  75                  80

gat gct gcc act tat tac tgc cag cag ttt act agt tcc ccg tac acg        288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Thr Ser Ser Pro Tyr Thr
                85                  90                  95

ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa                               318
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 185
<211> 106
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 185

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Gly Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Thr Ser Ser Pro Tyr Thr
85 90 95

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

<210> 186
<211> 351
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.72 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 186
gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gta aag cct ggg gct 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act agc tat 96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

gtt atg cac tgg gtg aag cag aag cct ggg cag ggc ctt gag tgg att 144
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

120

```
gga tat att aat cct tac aat gat ggt act aag tac aat gag aag ttc        192
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

aaa ggc aag gcc aca ctg act tca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt        288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga ttg agg tcg agg gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca        336
Ala Arg Leu Arg Ser Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
            100                 105                 110

gtc acc gtc tcc tca                                                    351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 187
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 187

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 188
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.73 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 188
gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc tta tct gcc tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gag aga gtc agt ctc act tgt cgg gca agt cag gac att ggt tat agc 96
Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Tyr Ser
20 25 30

tta aac tgg ctt cag cag gaa cca gat gga act att aaa cgc ctg atc 144
Leu Asn Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
35 40 45

tac gcc aca tcc agt tta gat tct ggt gtc ccc aaa agg ttc agt ggc 192
Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt agg tct ggg tca gat tat tct ctc acc atc agc agc ctt gag tct 240
Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65 70 75 80

gaa gat ttt gta gac tat tac tgt cta caa tat gct agt tct ccg tgg 288
Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Trp
85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 189
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 189

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

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

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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


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


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


<210>  190
<211>  369
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(369)
<223>  SC16.73 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(369)

<400>  190
cag gtg cag ctg cag cag tct gga gct gag ctg atg aag cct ggg gcc         48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct aat ggc tac aca ttc agt agc tac         96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

tgg ata gag tgg tta agg cag agg cct gga cat ggc ctt gag tgg att        144
Trp Ile Glu Trp Leu Arg Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga gag att tta cct gga agt gat aat agt aat tat aat gag aag ttc        192
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Asn Ser Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gcc aca ttc act gca gat aca tcc tcc aac aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg caa ctc agc agc ctg aca tct gag gaa tct gcc gtc tat tac tgt        288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

aca agg gga tta cga cga gac ggc tca tat tac tat gtt atg gaa cat        336
Thr Arg Gly Leu Arg Arg Asp Gly Ser Tyr Tyr Tyr Val Met Glu His
            100                 105                 110

tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca                            369
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  191
<211>  123
<212>  PRT
```

<213> Mus musculus

<400> 191

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Thr Arg Gly Leu Arg Arg Asp Gly Ser Tyr Tyr Tyr Val Met Glu His
            100                 105                 110

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

<210> 192
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.78 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 192

```
gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga         48
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agc tat         96
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
            20                  25                  30

tta agc tgg ttc cag cag aag cca ggg aga tct cct aag acc ctg atc        144
Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ser Pro Lys Thr Leu Ile
        35                  40                  45
```

```
tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc        192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gac tat        240
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Asp Tyr
65                  70                  75                  80

gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gaa ttt cca ttc        288
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
                85                  90                  95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gar ath aar                            321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 193
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 193

```
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

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

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ser Pro Lys Thr Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Asp Tyr
65                  70                  75                  80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
                85                  90                  95

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

<210> 194
<211> 357
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(357)
<223> SC16.78 VH

<220>

<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 194
gaa gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg 48
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc ggt cgc tat 96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Arg Tyr
20 25 30

gtc atg tct tgg gtt cgc cag act cca gaa aag aaa ctg gag tgg gtc 144
Val Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Lys Leu Glu Trp Val
35 40 45

gca tcc att act agt ggt ggt act acc tac tat cca gac agt gtg aag 192
Ala Ser Ile Thr Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gat aat gcc agg aac atc ctg tac cta 240
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

caa atg agc agt ctg agg tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt gca 288
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

aga gtc tac tat cat tac gac gac atc ttt gct tac tgg ggc caa ggg 336
Arg Val Tyr Tyr His Tyr Asp Asp Ile Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

act ctg gtc act gtc tct gca 357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 195
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 195

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

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

Val Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Lys Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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


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


Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115


<210>  196
<211>  336
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(336)
<223>  SC16.79 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(336)

<400>  196
gac att gtg atg tca cag tct cca tcc tcc ctg gct gtg tca gca gga         48
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1               5                   10                  15

gag aag gtc act atg agc tgc aaa tcc agt cag agt ctg ctc aac agt         96
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

aga acc cga aag aac tac ttg gct tgg tac cag cag aaa cca ggg cag        144
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

tct cct aaa ctg ctg atc tac tgg gca tcc act agg gaa tct ggg gtc        192
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc        240
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

atc agc agt gtg cag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgc aag caa        288
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
                85                  90                  95

tct tat aat ctt tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg aaa ata aaa        336
Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Lys Ile Lys
            100                 105                 110


<210>  197
<211>  112
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  197
```

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

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

Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Lys Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 198
<211> 348
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(348)
<223> SC16.79 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)

<400> 198

```
gag gtc cag ctg caa cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct         48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

tca gtg aag ata tcc tgc aag act tct gga tac aca ttc act gaa tac         96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
            20                  25                  30

acc atg cac tgg gtg aag cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att        144
Thr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga ggt att aat cct aac aat ggt ggt act agc tac aac cag aag ttc        192
Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gcc aca ttg act gta gac aag tcc tcc agc aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
```

```
atg gag ctc cgc agc ctg aca tct gag gat tct gca gtc tat tac tgt        288
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca agg ggt ccc gcc tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc        336
Ala Arg Gly Pro Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

act gtc tct gca                                                        348
Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 199
<211> 116
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 199

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
            20                  25                  30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gly Pro Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 200
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.80 VL

<220>

<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 200
gaa aca act gtg acc cag tct cca gca tcc ctg tcc atg gct ata gga 48
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Met Ala Ile Gly
1 5 10 15

gaa aaa gtc acc atc aga tgc ata acc agc act gat att gat gat gat 96
Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp
20 25 30

atg atc tgg tac cag cag aag cca ggg gaa cct cct aag ctc ctt att 144
Met Ile Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tca gaa ggc aat act ctt cgt cct gga gtc cca tcc cga ttc tcc agc 192
Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

agt ggc tat ggt aca gat ttt gtt ttt aca att gaa aac atg ctc tca 240
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Met Leu Ser
65 70 75 80

gaa gat gtt gcc gat tac tac tgt ttg aaa agg gat gac ttg cct tac 288
Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Lys Arg Asp Asp Leu Pro Tyr
85 90 95

acg ttc ggc ggg ggg aca cag gtg gaa att aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Gln Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 201
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 201

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

Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp
20 25 30

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

Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Met Leu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Lys Arg Asp Asp Leu Pro Tyr
85 90 95

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


<210>  202
<211>  351
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(351)
<223>  SC16.80 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(351)

<400>  202
gag gtc cag ctg caa cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct gga ggt         48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

tca aag aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggc tac         96
Ser Lys Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

agt atg aac tgg gtg aag cag agc cat gga aag aac ctt gag tgg att        144
Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga ctt att aat cct tac agt ggt ggt act atc tac aac cag aaa ttc        192
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gcc aca tta act gta gac aag tca tcc agc aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctc ctc agt ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt        288
Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga agg agt gat tac ccg tta gtt tac tgg ggc caa ggg act ctg        336
Ala Arg Arg Ser Asp Tyr Pro Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

gtc act gtc tct gca                                                    351
Val Thr Val Ser Ala
        115


<210>  203
<211>  117
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  203

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

```
Ser Lys Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

Val Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 204
<211> 324
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(324)
<223> SC16.81 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 204

```
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cta ggg         48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gaa cgg gtc acc ctg acc tgc act gcc agc tca agt gta agt tcc agt         96
Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

tac ttg cac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ctc tgg        144
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
        35                  40                  45

att tat agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cca act cgc ttc agt        192
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Thr Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aga atc agc agc atg gag        240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Arg Ile Ser Ser Met Glu
65                  70                  75                  80
```

```
gct gaa gat gct gcc act tat tac tgc cac cag tat aat cgt tcc ccg        288
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Asn Arg Ser Pro
                85                  90                  95

ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa                     324
Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105


<210>  205
<211>  108
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  205

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


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


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


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


Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Arg Ile Ser Ser Met Glu
65                  70                  75                  80


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


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


<210>  206
<211>  351
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(351)
<223>  SC16.81 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(351)

<400>  206
cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct gtc ctg gtg gcg ccc tca cag         48
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Ala Pro Ser Gln
1               5                   10                  15
```

```
agc ctg tcc atc act tgc act gtc tct ggg ttt tca tta acc agc tat          96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

ggt gta cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg         144
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45

gga gta att tgg gct ggt gga agt aca aat tat aat tca gct ctc atg         192
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
    50                  55                  60

tcc aga ctg agc atc agc aaa gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta         240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65                  70                  75                  80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc         288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

aaa cag ggc aac ttc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca         336
Lys Gln Gly Asn Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
            100                 105                 110

gtc acc gtc tcc tca                                                    351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 207
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 207

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

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

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

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

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

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

Lys Gln Gly Asn Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
            100                 105                 110
```

```
Val Thr Val Ser Ser
        115


<210>  208
<211>  318
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(318)
<223>  SC16.84 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(318)

<400>  208
gac atc cag atg aca cag tct cca tcc tca ctg tct gca tct ctg gga         48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

ggc aaa gtc acc atc act tgc aag gca agc caa gac att aag aag tat         96
Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Lys Lys Tyr
            20                  25                  30

ata gct tgg tac caa cac aag cct gga aaa ggt cct agg cta ctc ata        144
Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

cat tac aca tct aca tta gag cca ggc atc cca tca agg ttc agt gga        192
His Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt ggg tct ggg aga gat tat tcc ttc agc atc agc aac ctg gag cct        240
Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

gaa gat att gca act tat tat tgt cta caa tat gat att ctg tgg acg        288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Ile Leu Trp Thr
                85                  90                  95

ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa                                318
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  209
<211>  106
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  209

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


Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Lys Lys Tyr
            20                  25                  30
```

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

His Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 210
<211> 363
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.84 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 210

```
gag gtc cag ctg caa cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct gga gct         48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca atg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggc tac         96
Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

acc atg aac tgg gtg aag cag agc cat gga aag aac ctt gag tgg att        144
Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga ctt att aat cct tac aat ggt ggt act acc tac aac cag aag ttc        192
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gcc aca tta act gta gac aag tca tcc agc aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctc ctc agt ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt        288
Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca tta ggt tac tat ggt aac tac agg agg tac ttc gat gtc tgg ggc        336
Ala Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Arg Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110
```

```
gca ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca                                    363
Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  211
<211>  121
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  211

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


Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30


Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45


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


Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


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


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


Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  212
<211>  324
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(324)
<223>  SC16.88 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(324)

<400>  212
gaa aat gtg ctc acc cag tct cca gca ata atg gct gcc tct ctg ggg         48
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ala Ala Ser Leu Gly
1               5                  10                  15
```

```
cag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tcc agt          96
Gln Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

tac ttg cac tgg tac cag cag aag tca ggc gct tcc ccc aaa ccc ttg         144
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Pro Leu
        35                  40                  45

att cat agg aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cca gct cgc ttc agt         192
Ile His Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc gtg gag         240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65                  70                  75                  80

gct gaa gat gat gca act tat tac tgc cgg cag tgg agt ggt tac ccg         288
Ala Glu Asp Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
                85                  90                  95

tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa                         324
Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 213
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 213

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

Gln Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65                  70                  75                  80

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

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 214
<211> 357
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(357)
<223> SC16.88 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 214

```
cag gtt cag ctg cag cag tct ggg gct gag ctg gca aga cct ggg gct          48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag ttg tcc tgc aag gct tct ggc tac acc tgt act agc tac          96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Cys Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

tgg atg cag tgg gta aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gaa tgg att         144
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

ggg gct att tat cct gga gat ggt gat act agg tac act cag aag ttc         192
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gcc aca ttg act gca gat aaa tcc tcc agc aca gcc tac         240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg caa ctc agc agc ttg gca tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt         288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca agg ggg agg cgg acg gag gcc tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg         336
Ala Arg Gly Arg Arg Thr Glu Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

act ctg gtc act gtc tct gca                                             357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 215
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 215

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Cys Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

```
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gly Arg Arg Thr Glu Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 216
<211> 324
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(324)
<223> SC16.101 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 216

```
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cta ggg         48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gaa cgg gtc acc atg acc tgc act gcc agc tca agt gta agt tcc agt         96
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

tac ttg cac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ctc tgg        144
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
        35                  40                  45

att tat agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cca gct cgc ttc agt        192
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc agt gag tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc aac atg gag        240
Gly Ser Glu Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu
65                  70                  75                  80

gct gag gat gct gcc act tat tac tgc cac cag tat cat cgt tcc cca        288
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
                85                  90                  95

ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa                        324
Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 217
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 217

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

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

Gly Ser Glu Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

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

<210> 218
<211> 360
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(360)
<223> SC16.101 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 218
cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct gga ttt tca ctg agc act tct 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

ggt atg ggc gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag 144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

```
tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aac cca gcc        192
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
    50                  55                  60

ctt aag agc cga ctg act atc tcc aag gat gcc tcc agc agc cag gta        240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ala Ser Ser Ser Gln Val
65                  70                  75                  80

ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gaa act gcc aca tac tac        288
Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Glu Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

tgt gcc cac atc ctc gac cgg gct tac tac ttt gac tac tgg ggc caa        336
Cys Ala His Ile Leu Asp Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

ggc acc act ctc aca gtc acc tca                                        360
Gly Thr Thr Leu Thr Val Thr Ser
        115                 120
```

<210> 219
<211> 120
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 219

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

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

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

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

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

Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Glu Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala His Ile Leu Asp Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Thr Ser
        115                 120
```

<210> 220
<211> 333
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(333)
<223> SC16.103 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)

<400> 220
gac att gtg ctg aca cag tct cct gct tcc tta gct gta tct ctg ggg 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

cag agg gcc acc atc tca tgc agg gcc agc aaa agt gtc agt aca tct 96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

ggc tat agt tat atg cac tgg tac caa cag aaa cca gga cag cca ccc 144
Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

aaa ctc ctc atc tat ctt gca tcc aac cta gaa tct ggg gtc cct gcc 192
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

cct gtg gag gag gag gat gct gca acc tat tac tgt cag cac agt agg 288
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

gag ctt cct ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 333
Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 221
<211> 111
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 221

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

```
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65                  70                  75                  80

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

Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105                 110
```

<210> 222
<211> 357
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(357)
<223> SC16.103 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 222

```
caa gtt act cta aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg aag ccc tca cag         48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct         96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30

ggt atg ggt ata ggc tgg att cgt cag cct tca ggg aag ggt ctg gag        144
Gly Met Gly Ile Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gat aag tac tat aac cca tcc        192
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

ctg aag agc cag ctc aca atc tcc aag gat tcc tcc aga aac cag gtt        240
Leu Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Arg Asn Gln Val
65                  70                  75                  80

ttc ctc aag atc acc agt gtg gac act gca gat act gcc act tac tac        288
Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

tgt gct cga aga ggg act gcg tac tac ttt gac tac tgg ggc caa ggc        336
Cys Ala Arg Arg Gly Thr Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

acc act ctc aca gtc tcc tca                                            357
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 223
<211> 119
<212> PRT

144

<213> Mus musculus

<400> 223

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

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

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

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

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

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

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

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 224
<211> 318
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.104 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 224

```
caa att gtt ctc tcc cag tct cca gca atc ctg tct gca tct cca ggg         48
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

gag aag gtc aca atg act tgc agg gcc agt tca agt gta agt tac att         96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
            20                  25                  30

cac tgg tac cgg cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ccc tgg att tat        144
His Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
        35                  40                  45
```

```
gcc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt        192
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc aga gtg gag gct gaa        240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg agc agt aat cca ccc acg        288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
                85                  90                  95

ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa                               318
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 225
<211> 106
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 225

```
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
            20                  25                  30

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

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 226
<211> 345
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(345)
<223> SC16.104 VH

<220>

<221> CDS
<222> (1)..(345)

<400> 226
cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct gac ctt gtg cag ccc tca cag 48
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

acc ctg tct ctc acc tgc act gtc tct ggg ttc tca tta acc ttc tat 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Phe Tyr
20 25 30

ggt gtt cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag gga ctg gag tgg gtg 144
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

gga aca atg ggc tgg gat gac aaa aaa tat tat aat tca gct cta aaa 192
Gly Thr Met Gly Trp Asp Asp Lys Lys Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

tct cga ctg agc atc agc agg gat acc tcc aag aac cag gtt ttc tta 240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

aaa ctg agc agt ctg caa act gaa gac aca gcc atg tac tac tgt act 288
Lys Leu Ser Ser Leu Gln Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95

aga ggt ggg acg ggg ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act ctc aca 336
Arg Gly Gly Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

gtc tcc tca 345
Val Ser Ser
115

<210> 227
<211> 115
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 227

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

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

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

Gly Thr Met Gly Trp Asp Asp Lys Lys Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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


Arg Gly Gly Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
            100                 105                 110


Val Ser Ser
        115


<210>  228
<211>  321
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(321)
<223>  SC16.105 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(321)

<400>  228
gac att gtg atg acc cag tcg cac aaa ttc atg tcc aca tca gta gga         48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1               5                   10                  15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg ggt act gct         96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
            20                  25                  30

gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa cta ctg att        144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tac tgg gca tcc atc cgg cac act gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc        192
Tyr Trp Ala Ser Ile Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc att agc aat gtg cag tct        240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65                  70                  75                  80

gaa gac ttg gca gat tat ttc tgt cag caa tat agc agc tat ccg ctc        288
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa                            321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105


<210>  229
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  229
```

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1               5                  10                  15

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

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

Tyr Trp Ala Ser Ile Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

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

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 230
<211> 363
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.105 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 230

```
cag gtc caa ctg cag cag cct ggg gct gag ctt gtg aag cct ggg gct         48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

tca gtg aag ctg tcc tgc aag gct tct ggc tac acc ttc acc agc tac         96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

tgg atg cac tgg gtg aag cag agg cct gga caa ggc ctt gag tgg att        144
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga gtg att aat cct agc aac ggt cgt act aac tac aat gag aag ttc        192
Gly Val Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

aag agc aag gcc aca ctg act gta gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac        240
Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
```

```
atg caa ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt        288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga aga agg gaa ctg gga acc ctc tat gct atg gac tac tgg ggt        336
Ala Arg Arg Arg Glu Leu Gly Thr Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca                                   363
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  231
<211>  121
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  231

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


Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30


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


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


Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


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


Ala Arg Arg Arg Glu Leu Gly Thr Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  232
<211>  321
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(321)
<223>  SC16.106 VL

<220>
```

<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 232
gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga 48
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agc tat 96
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

tta agc tgg ttc cag cag aaa cca ggg aaa tct cct aag acc ctg atc 144
Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat 240
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gag ttt cca ttc 288
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
85 90 95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 233
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 233

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
85 90 95

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


<210>  234
<211>  345
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(345)
<223>  SC16.106 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(345)

<400>  234
cag gtg caa ctg aag cag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag         48
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

agc ctg ttc atc aca tgc acc gtc tca ggg ttc tca tta acc agc tat         96
Ser Leu Phe Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

gaa ata aac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg        144
Glu Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45

gga gtg ata tgg act ggt gga agc aca aat tat aat tca gct ctc ata        192
Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Ile
    50                  55                  60

tcc aga ctg agc atc agc aaa gac aac tcc aag agc cta gtt ttc tta        240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Leu Val Phe Leu
65                  70                  75                  80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc ata tat tac tgt gta        288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
                85                  90                  95

aga ggt gtt tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc        336
Arg Gly Val Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
            100                 105                 110

gtc tcc tca                                                           345
Val Ser Ser
        115


<210>  235
<211>  115
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  235

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1               5                   10                  15
```

```
Ser Leu Phe Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
                85                  90                  95

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

Val Ser Ser
        115
```

<210> 236
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.107 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 236

```
gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc atg tcc aca tca gta gga         48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1               5                   10                  15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg aat act gct         96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
            20                  25                  30

gta ggc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cta ctg att        144
Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tac tcg gca tcc tac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc        192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct        240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65                  70                  75                  80
```

```
gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt agt ccg tac        288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ser Pro Tyr
                85                  90                  95

acg ttc gga ggg ggg acc aag gtg gaa ata aaa                            321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  237
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  237

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1               5                   10                  15


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


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


Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60


Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65                  70                  75                  80


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


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


<210>  238
<211>  357
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(357)
<223>  SC16.107 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(357)

<400>  238
gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gta aag cct ggg gct         48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
```

```
tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act aac tat         96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

gtt atg cac tgg gtg aag cag aag cct ggg cag ggc ctt gag tgg att        144
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga tat att aat cct tac aat gat ggt act aaa tac aat gag aag ttc        192
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

aaa ggc aag gcc aca ctg act tca gac aaa tcc tcc acc aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gcg ctc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt        288
Met Ala Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca gta gcc tac tat agt aac tgg ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg        336
Ala Val Ala Tyr Tyr Ser Asn Trp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

act ctg gtc act gtc tct gca                                            357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 239
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 239

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Val Ala Tyr Tyr Ser Asn Trp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
```

```
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115


<210>  240
<211>  321
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(321)
<223>  SC16.108 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(321)

<400>  240
gac atc cag atg act cag tct cca gcc tcc cta tct gca tct gtg gga         48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

gaa act gtc acc atc aca tgt cga gca agt gag aat att tac agt tat         96
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30

tta gca tgg tat cag cag aaa cag gga aaa tct cct cag ctc ctg gtc        144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
        35                  40                  45

tat aat gca aaa acc tta gca gaa ggt gtg cca tca agg ttc agt ggc        192
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt aga tca ggc tca cag ttt tct ctg aag atc aac agc ctg cag cct        240
Ser Arg Ser Gly Ser Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

gaa gat ttt ggg agt tat tac tgt caa cat cat tat ggt act ccg tac        288
Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Tyr
                85                  90                  95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa                            321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  241
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  241

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


Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30
```

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

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 242
<211> 360
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(360)
<223> SC16.108 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 242

```
cag gtt cag ctg gag gag tca ggg gct gag ctg gca aga cct ggg gct        48
Gln Val Gln Leu Glu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag ttg tcc tgc aag gct tct ggc tat agc tac tgg atg cag        96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Tyr Trp Met Gln
            20                  25                  30

tgg ata aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gaa tgg att ggg gct att       144
Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile
        35                  40                  45

tat cct gga aat ggt gat act agg tac act cag aag ttc aag ggc aag       192
Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Lys Gly Lys
    50                  55                  60

gcc aca ttg act gca gat aaa tcc tcc agc aca gcc tac atg caa ctc       240
Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu
65                  70                  75                  80

agc agc ttg gca tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt gca aga tct       288
Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser
                85                  90                  95

ccg gcc tac tat agg tac ggc gag ggc tac ttt gac tac tgg ggc caa       336
Pro Ala Tyr Tyr Arg Tyr Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
```

ggc acc act ctc aca gtc tcc tca 360
Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 243
<211> 120
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 243

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Tyr Trp Met Gln
20 25 30

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

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Lys Gly Lys
50 55 60

Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu
65 70 75 80

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

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

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 244
<211> 318
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.109 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 244
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

```
gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg          96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

tac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aga ctc ctg att tat         144
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45

gac aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gtt cgc ttc agt ggc agt         192
Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

ggg tct ggg acc tct ttc tct ctc aca atc agc cga atg gag gct gaa         240
Gly Ser Gly Thr Ser Phe Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

gat act gcc act tat tac tgc cag gag tgg agt ggt aat ccg ctc acg         288
Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr
                85                  90                  95

ttc ggt gat ggg acc aag ctg gag ctg aaa                                318
Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105


<210>  245
<211>  106
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  245

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


Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30


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


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


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


Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr
                85                  90                  95


Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105


<210>  246
<211>  354
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus
```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.109 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 246
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tat 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

ggc tgg ata aac acc tac act gga gag cca gca tat gct gat gac ttc 192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Ala Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc gct gcc tat 240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ala Ala Tyr
65 70 75 80

ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct act ttt ttc tgt 288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95

gca aat atg agg ccc acg agg ggg ttt gct tac tgg ggg caa ggg act 336
Ala Asn Met Arg Pro Thr Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

ctg ggc act gtc tct gca 354
Leu Gly Thr Val Ser Ala
115

<210> 247
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 247

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

```
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Ala Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ala Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Asn Met Arg Pro Thr Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Gly Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 248
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.110 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 248

```
aat att gtg atg acc cag act ccc aaa ttc ctg ctt gta tca gca gga          48
Asn Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1               5                   10                  15

gac agg gtt acc ata acc tgc aag gcc agt cag agt gtg agt aat gat          96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
            20                  25                  30

gta gct tgg tac caa cag aag cca ggg cag tct cct aaa ctg ctg ata         144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tac tat gca tcc aat cgc tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc         192
Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

agt gga tat ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc act gtg cag gct         240
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65                  70                  75                  80

gaa gac ctg gca gtt tat ttc tgt cag cag gat tat agc tct cct ccg         288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Pro
                85                  90                  95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa                             321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 249
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 249

Asn Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 250
<211> 354
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.110 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 250
gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct ggg cta gtg agg act ggg gct 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Thr Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggt tac 96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

tac atg cac tgg gtc aag cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att 144
Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

```
gga tat att agt tgt tac aat ggt gct act acc tac aac cag aac ttc        192
Gly Tyr Ile Ser Cys Tyr Asn Gly Ala Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gcc aca ttt att gta gac aca tcc tcc agc aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Thr Phe Ile Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg cag ttc aac agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt        288
Met Gln Phe Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga tcc gac ggg ggg cat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc        336
Ala Arg Ser Asp Gly Gly His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

tca gtc acc gtc tcc tca                                            354
Ser Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 251
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 251

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

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

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

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

Ser Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 252
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.111 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 252
gac atc cag atg act cag tct cca gcc tcc ctg gct gca tct gtg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

gaa act gtc acc atc aca tgt cga gca agt gag aac att tac tac agt 96
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Ser
20 25 30

tta gca tgg tat cag cag aag caa ggg aaa tct cct cag ctc ctg atc 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

tat aat gca aac agc ttg gaa gat ggt gtc cca tcg agg ttc agt ggc 192
Tyr Asn Ala Asn Ser Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggg aca cag tat tct atg aag atc aac agc atg cag cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Met Lys Ile Asn Ser Met Gln Pro
65 70 75 80

gaa gat acc gca act tat ttc tgt aag cag act tat gac gtt ccg ctc 288
Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Lys Gln Thr Tyr Asp Val Pro Leu
85 90 95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 253
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 253

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Ser
20 25 30

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

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

```
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Met Lys Ile Asn Ser Met Gln Pro
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 254
<211> 351
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.111 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 254

```
gag gtt cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gag aag cct ggc gct         48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggc tac         96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

aac atg aac tgg gtg aag cag agc aat gga aag agc ctt gag tgg att        144
Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga aat att gat cct tat tat ggt ggt tct agc tac aaa cag aag ttc        192
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Ser Tyr Lys Gln Lys Phe
    50                  55                  60

gag ggc aag gcc aca ttg act gta gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac        240
Glu Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg cag ctc aag agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt        288
Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga ggt ggt agt aac ttc ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act        336
Ala Arg Gly Gly Ser Asn Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

ctc aca gtc tcc tca                                                    351
Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 255
<211> 117
<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 255

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

Glu Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 256
<211> 336
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(336)
<223> SC16.113 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 256

```
gat gtt gtg atg acc cag act cca ctc act ttg tcg gtt acc att gga         48
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1               5                  10                  15

caa cca gcc tcc atc tct tgc aag tca agt cag agc ctc tta gat agt         96
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
            20                  25                  30

gat gga acg aca tat ttg aat tgg ttg tta cag agg cca ggc cag tct        144
Asp Gly Thr Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
```

```
cca aag cgc cta atc tat ctg gtg tct aaa ctg gac tct gga gtc cct        192
Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc act ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca ctg aaa atc        240
Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gtt tat tat tgc tgg caa ggt        288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
                85                  90                  95

aca cat ttt ccg ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa        336
Thr His Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105                 110


<210>  257
<211>  112
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  257

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


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


Asp Gly Thr Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45


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


Asp Arg Phe Thr 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 Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
                85                  90                  95


Thr His Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105                 110


<210>  258
<211>  351
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(351)
<223>  SC16.113 VH

<220>
```

<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 258
gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg 48
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

acc atg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag aag agg ctg gag tgg gtc 144
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

gca acc att agt agt ggt ggt agt tac ccc tac tat cca gac agt gtg 192
Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Pro Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg agc agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

aca aga gat gtc tat gat ggt tac tcc tac tgg ggc caa ggc acc act 336
Thr Arg Asp Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

ctc aca gtc tcc tca 351
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 259
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 259

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

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

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Thr Arg Asp Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 260
<211> 318
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.114 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 260

```
caa att gtt ctc tcc cag tct cca gca atc ctg tct gca tct cca ggg          48
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

gag aag gtc aca atg act tgc agg gcc agc tca agt gta agt tac atg          96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

cac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ccc tgg att tat         144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

gcc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt         192
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc aga gtg gag gct gaa         240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg agt agt aac cca tac acg         288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr
                85                  90                  95

ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa                                 318
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 261
<211> 106
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 261

```
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

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

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 262
<211> 369
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(369)
<223> SC16.114 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(369)

<400> 262

```
gag gtt cag ctg cag cag tct ggg gca gaa ctt gtg aag cca ggg gcc         48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

tca gtc aaa ttg tcc tgc aca gct tct ggc ttc aac att aaa gac acc         96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30

tat ata cac tgg gtg aaa cag agg cct gaa cag ggc ctg gag tgg att        144
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga agg att gat cct gcg aat ggt aat act aaa tat gac ccg aag ttc        192
Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aag gcc act ata aca cca gac aca tcc tcc aac aca gcc tac        240
Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Pro Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
```

```
ctg cag ctc agc agc ctg aca tct gag gac act gcc gtc tat tac tgt        288
Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gct aga agc tgg cga aac tac ggt agt agt ttc tgg tac ttc gat gtc        336
Ala Arg Ser Trp Arg Asn Tyr Gly Ser Ser Phe Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110

tgg ggc gca ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca                           369
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 263
<211> 123
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 263

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

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

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

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

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Pro Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 264
<211> 336
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(336)
<223> SC16.115 VL

<220>

<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 264
gat gtt gtg atg acc cag act cca ctc act ttg tcg gtt acc att gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

caa cca gcc tcc atc tct tgc aag tca agt cag agc ctc tta gat agt 96
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

gat gga acg aca tat ttg aat tgg ttg tta cag agg cca ggc cag tct 144
Asp Gly Thr Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca aag cgc cta atc tat ctg gtg tct aaa ctg gac tct gga gtc cct 192
Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc act ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gtt tat tat tgc tgg caa ggt 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

aca cat ttt ccg ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 336
Thr His Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 265
<211> 112
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 265

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

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

Asp Gly Thr Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

Asp Arg Phe Thr 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 Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

```
Thr His Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
           100                 105                 110


<210>  266
<211>  351
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(351)
<223>  SC16.115 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(351)

<400>  266
gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg         48
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

tcc ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat         96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
           20                  25                  30

acc atg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag aag agg ctg gag tgg gtc        144
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

gca acc att agt agt ggt ggt agt tac ccc tac tat cca gac agt gtg        192
Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Pro Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac        240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg agc agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt        288
Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

aca aga gat gtc tat gat ggt tac tcc tac tgg ggc caa ggc acc act        336
Thr Arg Asp Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
           100                 105                 110

ctc aca gtc tcc tca                                                    351
Leu Thr Val Ser Ser
        115


<210>  267
<211>  117
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  267

Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
```

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

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Thr Arg Asp Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 268
<211> 333
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(333)
<223> SC16.116 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)

<400> 268
gac att gtg atg aca cag tct cca tcc tcc ctg act gtg aca gca gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

gag aag gtc act atg agc tgc acg tcc agt cag agt ctg tta acc agt 96
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Thr Ser Ser Gln Ser Leu Leu Thr Ser
20 25 30

gga aat caa aag aac tac ttg acc tgg tac cag cag aaa cca ggg cag 144
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

cct cct aaa ctg ttg atc tac tgg gca tcc act agg gaa tct ggg gtc 192
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct gga aca gat ttc act ctc acc 240
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

atc agc agt ttg cag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag aat 288
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

gat tat agt ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 333
Asp Tyr Ser Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 269
<211> 111
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 269

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Thr Ser Ser Gln Ser Leu Leu Thr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 270
<211> 354
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.116 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 270
cag gtg cag ctg aag cag tca gga cct ggc cga gtg cag ccc tca cag 48
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Arg Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

```
agc ctg tcc atc acc tgc aca gtc tct ggt ttt tca tta act agc aat         96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Asn
            20                  25                  30

ggt gta cac tgg gtt cgc cag tct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg        144
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45

gga gtg cta tgg agt ggt gga agc aca gac tat aat gca gct ttc ata        192
Gly Val Leu Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
    50                  55                  60

tcc aga ctg agc atc agc aag gac aat tac aag agc caa gtt ttc ttt        240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Tyr Lys Ser Gln Val Phe Phe
65                  70                  75                  80

aaa atg aac agt ctg caa gct aat gac aca gcc ata tat tac tgt gcc        288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

aga aat aat aat agg tac gga gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc        336
Arg Asn Asn Asn Arg Tyr Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

tca gtc acc gtc tcc tca                                               354
Ser Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 271
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 271

```
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Arg Val Gln Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

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

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

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

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Asn Asn Asn Arg Tyr Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
```

```
Ser Val Thr Val Ser Ser
        115


<210>  272
<211>  321
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(321)
<223>  SC16.117 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(321)

<400>  272
gac atc cag atg aac cag tct cca tcc agt ctg tct gca tcc ctt gga          48
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gac aca att acc atc act tgc cat gtc agt cag aac att aat gtt tgg          96
Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Val Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
            20                  25                  30

tta agc tgg tac cag cag aaa cca gga aat att cct aaa cta ttg atc         144
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

caa aag gct tcc aac ttg cac aca ggc gtc ccc tca agg ttt agt ggc         192
Gln Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct gga aca ggt ttc aca tta acc atc agc agc ctg cag cct         240
Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

gaa gac att gcc act tac tac tgt caa cag ggt caa agt tat cca ttc         288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa                             321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  273
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  273

Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15


Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Val Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
            20                  25                  30
```

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

Gln Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

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

<210> 274
<211> 351
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.117 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 274

```
cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag         48
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

agc ctg tcc atc act tgc act gtc tct ggg ttt tca tta acc aac tat         96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

ggt gta cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg        144
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45

gga gta ata tgg gct ggt gga atc aca aat tat aat tcg gct ctc atg        192
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
    50                  55                  60

tcc aga ctg agc atc agc gaa gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta        240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Glu Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65                  70                  75                  80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc        288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

aga aat tta ggt ccc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca        336
Arg Asn Leu Gly Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
            100                 105                 110
```

```
gtc acc gtc tcc tca                                                    351
Val Thr Val Ser Ser
        115


<210>  275
<211>  117
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  275

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


Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
            20                  25                  30


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


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


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


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


Arg Asn Leu Gly Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
            100                 105                 110


Val Thr Val Ser Ser
        115


<210>  276
<211>  333
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(333)
<223>  SC16.118 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(333)

<400>  276
gac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg          48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15
```

```
cag agg gcc acc atc tcc tgc aag gcc agc caa agt gtt gat tat gat          96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
            20                  25                  30

ggt gat agt tat ttg acc tgg tac caa cag aaa cca gga cag cca ccc         144
Gly Asp Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

aaa ctc ctc atc tat gct gca tcc aat cta gaa tct ggg atc cca gcc         192
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
    50                  55                  60

agg ttt agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat         240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65                  70                  75                  80

cct gtg gag gag gag gac gct gca acc tat tac tgt cag caa agt aat         288
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
                85                  90                  95

gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa             333
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110


<210>  277
<211>  111
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  277

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


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


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


Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
    50                  55                  60


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


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


Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110


<210>  278
<211>  351
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus
```

```
<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(351)
<223>  SC16.118 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(351)

<400>  278
gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gac ctg gtg aag cct ggg gct          48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggc tac          96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

tac atg cac tgg gtg aag cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att         144
Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga cgt gtt aat cct aac aat ggt ggt act agc tac aac cag aag ttc         192
Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gcc ata tta act gca gac aag tca tcc agc aca gcc tac         240
Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctc cgc agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt         288
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga ggg agt tat gat tac gcc gag ggc tgg ggc caa ggg act ctg         336
Ala Arg Gly Ser Tyr Asp Tyr Ala Glu Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

gtc act gtc tct gca                                                    351
Val Thr Val Ser Ala
        115


<210>  279
<211>  117
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  279

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


Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30


Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
```

```
Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 280
<211> 339
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(339)
<223> SC16.120 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)

<400> 280

```
gac att gtg atg tca cag tct cca tcc tcc cta gct gtg tca gtt gga         48
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1               5                   10                  15

gag aag gtt act atg agc tgc aag tcc agt cag agc ctt tta tat agt         96
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
            20                  25                  30

agc act caa aag aac tac ttg gcc tgg tac cag cag aaa cca ggg cag        144
Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

tct cct aaa ctg ctg att tac tgg gca tcc act agg gaa tct ggg gtc        192
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc        240
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

atc agc agt gtg aag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa        288
Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95

tat tat agc tat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata        336
Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110
```

aaa 339
Lys

<210> 281
<211> 113
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 281

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 282
<211> 351
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.120 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 282
gag atc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct 48
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

```
tca gtg aag gta tcc tgc aag gct tct ggt tat gca ttc act agc tac          96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

aac atg tac tgg gtg atg cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att         144
Asn Met Tyr Trp Val Met Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga tat gtt gat cct tac aat ggt ggt act agc tac aac cag aag ttc         192
Gly Tyr Val Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gcc aca ttg act gtt gac aag tcc tcc agc aca gcc tac         240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg cat ctc aac agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt         288
Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga gaa aac tat agg tac ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act         336
Ala Arg Glu Asn Tyr Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

ctc aca gtc tcc tca                                                    351
Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 283
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 283

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Asn Met Tyr Trp Val Met Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

```
Leu Thr Val Ser Ser
        115


<210>  284
<211>  318
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(318)
<223>  SC16.121 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(318)

<400>  284
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg         48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

gag aag gtc acc ata acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg         96
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

cac tgg ttc cag cag aag cca ggc act tct ccc aaa ctc tgg att tat        144
His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt        192
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

gga tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc cga atg gag gct gaa        240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

gat gct gcc act tat tac tgc cag caa agg agt agt tac cca ccc acg        288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Pro Thr
                85                  90                  95

ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aar                               318
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  285
<211>  106
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  285

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


Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30
```

```
His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Pro Thr
                85                  90                  95

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


<210>  286
<211>  372
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(372)
<223>  SC16.121 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(372)

<400>  286
gag gtg cag ctt gtt gag tct ggt gga gga ttg gtg cag cct aaa ggg         48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1               5                   10                  15

tca ttg aaa ctc tca tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc aat acc tac         96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
            20                  25                  30

gcc atg aac tgg gtc cgc cag gct cca gga aag ggt ttg gaa tgg gtt        144
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

gct cgc ata aga att aaa agt aat aat tat gca aca tat tat gcc gat        192
Ala Arg Ile Arg Ile Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60

tca gta aaa gac agg ttc acc atc tcc aga gat gat tca caa aac atg        240
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Asn Met
65                  70                  75                  80

ctc tat ctg caa atg aac aac ttg aaa act gag gac aca gcc gtg tat        288
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

tac tgt gtg aga caa ggc tat agt tac gac tgg gga ccc tgg ttt gct        336
Tyr Cys Val Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Asp Trp Gly Pro Trp Phe Ala
            100                 105                 110
```

```
tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc act gtc tct gca                    372
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115                 120


<210>  287
<211>  124
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  287

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


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


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


Ala Arg Ile Arg Ile Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60


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


Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95


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


Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115                 120


<210>  288
<211>  321
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(321)
<223>  SC16.122 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(321)

<400>  288
gac att gtg atg acc cag tct caa aaa ttc atg tcc aca tca gta gga      48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1               5                   10                  15
```

```
gac agg gtc agc gtc acc tgc aag gcc agt cag aat gtg ggt act aat        96
Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
            20                  25                  30

gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa gta ctg att       144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Val Leu Ile
        35                  40                  45

tac tcg gca tcc tac cgg tac agt gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc       192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc aat gtg cag tct       240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65                  70                  75                  80

gaa gac ttg gca gag ttt ttc tgt cag caa tat aac agc tat cct ctg       288
Glu Asp Leu Ala Glu Phe Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa                           321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 289
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 289

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1               5                   10                  15

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

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 290
<211> 354
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.122 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 290

```
gaa gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg          48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

tcc ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt gac tat          96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
            20                  25                  30

tac atg ttt tgg gtt cgc cag act ccg gaa aag agg ctg gag tgg gtc         144
Tyr Met Phe Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

gca acc att agt gat ggt ggt agt tac acc tac ttt cca gac agt gtg         192
Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Phe Pro Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggg cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc cag aac aac ctg tac         240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Asn Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg agc agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt         288
Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga gcc ggg acc ctc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc         336
Ala Arg Ala Gly Thr Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

tca gtc acc gtc tcc tca                                                 354
Ser Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 291
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 291

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

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

Tyr Met Phe Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
```

```
Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Phe Pro Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Ala Gly Thr Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 292
<211> 324
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(324)
<223> SC16.123 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 292

```
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cta ggg         48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gaa cgg gtc acc atg acc tgc act gcc agc tca agt gta agt tcc agt         96
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

tac ttg cac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ctc tgg        144
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
        35                  40                  45

att tat agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cca gct cgc ttc agt        192
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag        240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65                  70                  75                  80

act gaa gat gct gcc act tat tac tgc cac cag tat cat cgt tcc ccc        288
Thr Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
                85                  90                  95

ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa                         324
Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 293
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 293

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

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Thr Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

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

<210> 294
<211> 366
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(366)
<223> SC16.123 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(366)

<400> 294
cag gtt gct ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48
Gln Val Ala Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

ggt atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag 144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

```
tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aac cca gcc        192
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
    50                  55                  60

ctg aag agc cga ctg act atc tcc aag gat acc tcc agc agc cag gta        240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val
65                  70                  75                  80

ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gat act gcc aca tac tac        288
Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

tgt gct cga atg gag gac tac ggt agt agc tcc tac ttt gac ttc tgg        336
Cys Ala Arg Met Glu Asp Tyr Gly Ser Ser Ser Tyr Phe Asp Phe Trp
            100                 105                 110

ggc cac ggc acc act ctc aca gtc tcc tca                                366
Gly His Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 295
<211> 122
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 295

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

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

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

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

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

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

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

Gly His Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 296
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

192

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.124 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 296
gac att cag atg acc cag tct cct gcc tcc cag tct gca tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gaa agt gtc acc atc aca tgc ctg gca agt cag acc att ggt aca tgg 96
Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30

tta gca tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa tct cct cag ctc ctg att 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

tct gct gca acc agc ttg gca gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggt 192
Ser Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggc aca aaa ttt tct ttc aag atc agc agc cta cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

gaa gat ttt gta agt tat tac tgt caa caa ctt tac agt act ccg tgg 288
Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 297
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 297

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

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30

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

Ser Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

```
Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65                  70                  75                  80


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


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


<210>  298
<211>  369
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(369)
<223>  SC16.124 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(369)

<400>  298
gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gta aag cct ggg gct         48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act agc tat         96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

gtt atg cac tgg gtg aag cag aag cct ggg cag ggc ctt gag tgg att        144
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga tat att aat cct tac aat gat ggt act aag tac aat gag aag ttc        192
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

aaa ggc aag gcc aca ctg act tca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt        288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga ggg gct ctc tac tat ggt aac tac ctc ggg tac ttc gat gtc        336
Ala Arg Gly Ala Leu Tyr Tyr Gly Asn Tyr Leu Gly Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110

tgg ggc gca ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca                            369
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  299
<211>  123
<212>  PRT
```

<213> Mus musculus

<400> 299

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gly Ala Leu Tyr Tyr Gly Asn Tyr Leu Gly Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 300
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.125 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 300

```
gac atc cag atg aac cag tct cca tcc agt ctg tct gca tcc ctt gga          48
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

gac aca att acc atc act tgc cat gcc agt cag aac att aat gtt tgg          96
Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
            20                  25                  30

tta agc tgg tac cag cag aaa cca gga aat att cct aaa cta ttg atc         144
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
```

```
tat aag gct tcc atc tta cac aca ggc gtc cca tca agg ttt agt ggc        192
Tyr Lys Ala Ser Ile Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct gga aca ggt ttc aca tta acc atc agc agc ctg cag cct        240
Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

gaa gac att gcc act tac tcc tgt caa cag ggt caa agt tat ccg tac        288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Ser Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Tyr
                85                  90                  95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa                            321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 301
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 301

```
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 302
<211> 354
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.125 VH

<220>

<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 302
gat gtg cag ctt cag gag tca gga cct gac ctg gtg aaa cct tct cag 48
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

tca ctt tca ctc acc tgc act gtc act ggc tac tcc atc acc agt ggt 96
Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

tat agc tgg cac tgg atc cgg cag ttt cca gga aac aaa ctg gaa tgg 144
Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

atg ggc tac ata cac tac agt ggt agc act aac tac aac cca tct ctc 192
Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

aaa agt cga atc tct atc act cga gac aca tcc aag aac cag ttc ttc 240
Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

ctg cag ttc aaa tct gtg act act gaa gac tca gcc aca tat tac tgt 288
Leu Gln Phe Lys Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcc cta gag ggg aat tac gac ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act 336
Ala Leu Glu Gly Asn Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

ctg gtc act gtc tct tcn 354
Leu Val Thr Val Ser Xaa
115

<210> 303
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (118)..(118)
<223> 'Xaa' в положении 118 обозначает Ser.

<400> 303

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

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

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

Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Leu Glu Gly Asn Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Xaa
        115
```

<210> 304
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.126 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 304

```
gac atc cag atg aac cag tct cca tcc agt ctg tct gca tcc ctt gga          48
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gac aca att acc atc act tgc cat gcc agt cag aac ata aat gtt tgg          96
Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
            20                  25                  30

tta agc tgg tac cag cag aaa cca gga aat att cct aaa cta ttg atc         144
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tat aag gct tcc aac ttg cac aca ggc gtc cca tca agg ttt agt ggc         192
Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct gga aca ggt ttc aca tta acc atc agc agc ctg cag cct         240
Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

gaa gac att gcc act tac tac tgt caa cag ggt caa agt tat cca ttc         288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa                             321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 305
<211> 107

<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 305

Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 306
<211> 348
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(348)
<223> SC16.126 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)

<400> 306
cag gtg cag atg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48
Gln Val Gln Met Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

agc ctg tcc atc act tgc act gtc tct ggg tct tca tta acc aac tat 96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

ggt gta cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt cta gag tgg ctg 144
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

gga gta ata tgg gct ggt gga agc aca aat tat aat tcg gct ctc atg 192
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

```
tcc aga ctg agt atc agc aaa gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta        240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65                  70                  75                  80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc        288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

aga gac tgg gag ggc tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc        336
Arg Asp Trp Glu Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

act gtc tct gca                                                       348
Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 307
<211> 116
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 307

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 308
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>

<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.129 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 308
gac att cag atg acc cag tct cct gcc tcc cag tct gca tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gaa agt gtc acc atc aca tgc ctg gca agt cag acc att ggt aca tgg 96
Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30

tta gca tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa tct cct cag ctc ctg att 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

tat gct gca acc agc ttg gca gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggt 192
Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggc aca aaa ttt tct ttc aag atc agc agc cta cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

gaa gat ttt gta agt tat tac tgt caa caa ctt tac agt act ccg tac 288
Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Tyr
85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 309
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 309

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

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30

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

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

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

```
Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Tyr
                85                  90                  95


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


<210>  310
<211>  348
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(348)
<223>  SC16.129 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(348)

<400>  310
cag gtg cag cta aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag         48
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

agc ctg tcc atc aca tgc act gtc tca ggg ttc tca tta acc gac tat         96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

ggt gta agc tgg att cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg        144
Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45

gga gta ata tgg ggt ggt gga agc aca tac tat aat tca gct ctc aaa        192
Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
    50                  55                  60

tcc aga ctg agc atc agc aag gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta        240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65                  70                  75                  80

gaa ctg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc att tac tac tgt gcc        288
Glu Leu Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

aaa cat tat ggt cac tac gct gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc        336
Lys His Tyr Gly His Tyr Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

act gtc tct gca                                                        348
Thr Val Ser Ala
        115


<210>  311
<211>  116
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  311
```

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Lys His Tyr Gly His Tyr Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 312
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.130 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 312

```
gac atc cag ttg act cag tct cca gcc tcc cta tct gca tct gtg gga        48
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

gaa act gtc acc atc aca tgt cga gca agt ggg agt att cac aat tat        96
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Ser Ile His Asn Tyr
            20                  25                  30

tta gca tgg tat cag cag aaa cag gga aag tct cct cag ctc ctg gtc       144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
        35                  40                  45

tat aat gca aaa acc tta gta gat ggt gtg cca tca agg ttc agt ggc       192
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
```

```
agt gga tca gga aca caa tat tct ctc aag atc aac agc ctg cag cct        240
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

gaa gat ttt ggg tat tat tac tgt caa cat ttt tgg act act ccg tgg        288
Glu Asp Phe Gly Tyr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Thr Thr Pro Trp
                85                  90                  95

aca ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa                            321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 313
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 313

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

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

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

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Gly Tyr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Thr Thr Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 314
<211> 360
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(360)
<223> SC16.130 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 314

```
gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gta aag cct ggg gct        48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act agc tat        96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

gtt atg cac tgg gtg aag cag aag cct ggg cag ggc ctt gag tgg att       144
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga tat att aat cct tac aat gat ggt act gag tac aat gag aag ttc       192
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

aaa ggc aag gcc aca ctg act tca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac       240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt       288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga ggg gtc tat gat ggt tac tct tac ttt gac tac tgg ggc caa       336
Ala Arg Gly Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

ggc acc act ctc aca gtc tcc tca                                      360
Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 315
<211> 120
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 315

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

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


Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  316
<211>  321
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(321)
<223>  SC16.131 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(321)

<400>  316
gac atc cag atg aac cag tct cca tcc agt ctg tct gca tcc ctt gga         48
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gac aca att acc atc act tgc cat gtc agt cag aac att aat gtt tgg         96
Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Val Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
            20                  25                  30

tta agc tgg tac cag cag aaa cca gga aat att cct aaa cta ttg atc        144
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

caa aag gct tcc aac ttg cac aca ggc gtc ccc tca agg ttt agt ggc        192
Gln Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct gga aca ggt ttc aca tta acc atc agc agc ctg cag cct        240
Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

gaa gac att gcc act tac tac tgt caa cag ggt caa agt tat cca ttc        288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa                            321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  317
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  317

Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15
```

```
Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Val Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
            20                  25                  30

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

Gln Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

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

<210> 318
<211> 351
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.131 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 318

```
cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag          48
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

agc ctg tcc atc act tgc act gtc tct ggg ttt tca tta acc aac tat          96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

ggt gta cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg         144
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45

gga gta ata tgg gct ggt gga atc aca aat tat aat tcg gct ctc atg         192
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
    50                  55                  60

tcc aga ctg agc atc agc gaa gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta         240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Glu Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65                  70                  75                  80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc         288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
```

```
aga aat tta ggt ccc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca        336
Arg Asn Leu Gly Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
            100                 105                 110

gtc acc gtc tcc tca                                                    351
Val Thr Val Ser Ser
        115


<210>  319
<211>  117
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  319

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


Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
            20                  25                  30


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


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


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


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


Arg Asn Leu Gly Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
            100                 105                 110


Val Thr Val Ser Ser
        115


<210>  320
<211>  321
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(321)
<223>  SC16.132 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(321)
```

<400> 320
gac att cag atg acc cag tct cct gcc tcc cag tct gca tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gaa agt gtc acc atc aca tgc ctg gca agt cag acc att ggt aca tgg 96
Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30

tta gca tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa tct cct cag ctc ctg att 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

tat gct gca acc agc ttg gca gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggt 192
Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggc aca aaa ttt tct ttc aag atc agc agc cta cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

gaa gat ttt gta agt tat tac tgt caa caa ctt tac agt act ccg tgg 288
Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gag atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 321
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 321

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

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 322
<211> 348
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(348)
<223> SC16.132 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)

<400> 322

```
cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag         48
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

agc ctg tcc atc aca tgc act gtc tca ggg ttc tca tta acc gac tat         96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

ggt gta agc tgg att cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg        144
Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45

gga gta gta tgg ggt ggt gga agc aca tac tat aat tcc gct ctc aaa        192
Gly Val Val Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
    50                  55                  60

tcc aga ctg agc atc acc aag gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta        240
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65                  70                  75                  80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc        288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

aaa cag agg ggt cag tac ggg gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc        336
Lys Gln Arg Gly Gln Tyr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

act gtc tct gca                                                        348
Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 323
<211> 116
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 323

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
            20                  25                  30
```

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

Gly Val Val Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
    50                  55                  60

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

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

Lys Gln Arg Gly Gln Tyr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 324
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.133 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 324

```
agt att gtg atg acc cag act ccc aaa ttc ctg ctt gtt tca gca gga          48
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1               5                   10                  15

gac agg gtt acc ata acc tgc aag gcc agt cag agt gtg agt aat gat          96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
            20                  25                  30

gta gct tgg tac caa cag aag cca ggg cag tct cct aaa ctg ctg ata         144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tac tgt gca tcc aat cgc tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc         192
Tyr Cys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

agt gga tat ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc act gtg cag gct         240
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65                  70                  75                  80

gaa gac ctg gca gtt tat ttc tgt cag cag gat tat agc tct ccg ctc         288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Leu
                85                  90                  95
```

```
acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa                          321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105


<210>  325
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  325

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


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


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


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


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


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


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


<210>  326
<211>  357
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(357)
<223>  SC16.133 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(357)

<400>  326
cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag        48
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

agc ctg tcc atc acc tgc aca gtc tct ggt ttc tca tta acc aac tat        96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
            20                  25                  30
```

```
gct gta cac tgg gtt cgc cag tct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg        144
Ala Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45

gga gtg ata tgg agt gat gga agc aca gac tat aat gca gct ttc ata        192
Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
    50                  55                  60

tct aga ctg agc atc agc aag gac aac tcc aag agc caa gtt ttc ttt        240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65                  70                  75                  80

aag atg aac agt ctg caa gct gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc        288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

cga aag aaa gga gga tgg ttt ccc tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg        336
Arg Lys Lys Gly Gly Trp Phe Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

act ctg gtc act gtc tct gca                                           357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 327
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 327

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Arg Lys Lys Gly Gly Trp Phe Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115
```

213

<210> 328
<211> 333
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(333)
<223> SC16.134 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)

<400> 328

```
gac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg          48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

cag agg gcc acc atc tcc tgc aag gcc agc caa agt gtt gat cat gct          96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp His Ala
            20                  25                  30

ggt gat agt tat atg aac tgg tac caa cag aaa cca gga cag cca ccc         144
Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

aaa ctc ctc atc tat gct gca tcc aat cta gaa tct ggg atc cca gcc         192
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
    50                  55                  60

agg ttt agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat         240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65                  70                  75                  80

cct gtg gag gag gag gat gct gca acc tat tac tgt cag caa agt aat         288
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
                85                  90                  95

gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa atc aaa             333
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 329
<211> 111
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 329

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

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

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45
```

```
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
    50                  55                  60

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

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

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 330
<211> 351
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.134 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 330

```
gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gac ctg gtg aag cct ggg gct         48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggc tac         96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

tac atg cac tgg gtg aag cag agc cat gga aag agg ctt gag tgg att        144
Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga cgt gtt aat cct aac aat ggt ggt act aac tac aac cag aaa ttc        192
Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gcc ata tta act gta gac aag tca tcc agc aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctc cgc agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt        288
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga ggg agt tat gat aac gcc gag ggc tgg ggc caa ggg act ctg        336
Ala Arg Gly Ser Tyr Asp Asn Ala Glu Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

gtc act gtc tct gca                                                    351
Val Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 331
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 331

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 332
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.135 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 332
gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga 48
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agg tat 96
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

```
tta agc tgg ttc cag cag aaa cca ggg aaa tct cct aag acc ctg atc        144
Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
        35                  40                  45

tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc        192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat        240
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65                  70                  75                  80

gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gag ttt cca ttc        288
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
                85                  90                  95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa                            321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  333
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  333

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15


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


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


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


Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65                  70                  75                  80


Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
                85                  90                  95


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


<210>  334
<211>  363
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
```

<221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.135 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 334
cag gtc cag ttg cag cag tct gga gct gag ctg gta agg cct ggg act 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

tca gtg aag gtg tcc tgc aag gct tct gga tac gcc ttc act aat tac 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

ttg ata gag tgg gta aag cag agg cct gga cag ggc ctt gag tgg att 144
Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

ggg gtg att aat cct gga agt ggt ggt act aac tcc aat gag aag ttc 192
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Ser Asn Glu Lys Phe
50 55 60

aag gcc aag gca aca ctg act gca gac aaa tcc tcc agc act gcc tac 240
Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg cag ctc agc agc ctg aca tct gct gac tct gcg gtc tat ttc tgt 288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ala Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

gca aga tcg gac tat gat tac gcc ttc tat gct atg gac tac tgg ggt 336
Ala Arg Ser Asp Tyr Asp Tyr Ala Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 363
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 335
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 335

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Ser Asn Glu Lys Phe
50 55 60

```
Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ala Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

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

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 336
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.136 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 336

```
gac atc cag atg act cag tct cca gcc tcc cta tct gca tct gtg gga   48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

gaa act gtc acc atc aca tgt cga gca agt ggg aat att cac aat tat   96
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
            20                  25                  30

tta gca tgg tat cag cag aaa cag gga aaa tct cct cac ctc ctg gtc  144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro His Leu Leu Val
        35                  40                  45

tat aat gca aaa acc tta gca gat ggt gtg cca tca agg ttc agt ggc  192
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tca gga aca caa tat tct ctc aag atc aac agc ctg cag cct  240
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

gaa gat ttt ggg agt tat tac tgt caa cat ttt tgg agt act ccg tgg  288
Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Trp
                85                  90                  95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa                      321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 337
<211> 107

<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 337

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

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

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

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 338
<211> 366
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(366)
<223> SC16.136 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(366)

<400> 338
gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gta aag cct ggg gct 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act agc tat 96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

gtt atg cac tgg gtg aag cag aag cct ggg cag ggc ctt gag tgg att 144
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga tat att aat cct tac aat gat ggt act aag tac aat gag aag ttc 192
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

220

```
aaa ggc aag gcc aca ctg act tca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt        288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga gac agg tcg ggc tac gaa gat tac tat ggt atg gac tac tgg        336
Ala Arg Asp Arg Ser Gly Tyr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca                               366
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 339
<211> 122
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 339

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asp Arg Ser Gly Tyr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 340
<211> 318
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>

<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.137 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 340
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cta ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gag gag atc acc cta acc tgc agt gcc agc tcg agt gta agt tac atg 96
Glu Glu Ile Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

cac tgg tac cag cag aag tca ggc act tct ccc aaa ctc ttg att tat 144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct tct cgc ttc agt ggc agt 192
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

ggg tct ggg acc ttt tat tct ctc aca atc agc agt gtg gag gct gaa 240
Gly Ser Gly Thr Phe Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

gat gct gcc gat tat tac tgc cat cag tgg agt agt tat cac acg ttc 288
Asp Ala Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr His Thr Phe
85 90 95

gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 318
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 341
<211> 106
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 341

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

Glu Glu Ile Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

```
Asp Ala Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr His Thr Phe
                85                  90                  95


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


<210>  342
<211>  351
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(351)
<223>  SC16.137 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(351)

<400>  342
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga gac tta gtg aag cct gga ggg         48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

tcc ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat         96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

ggc atg tct tgg gtt cgc cag act cca gac aag agg ctg gag tgg gtc        144
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

gca acc att agt agt ggt ggt agt tac acc tac tat cca gac agt gtg        192
Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggg cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac        240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg agc agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt        288
Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga cga aga gcc gat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca        336
Ala Arg Arg Arg Ala Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
            100                 105                 110

gtc acc gtc tcc tca                                                    351
Val Thr Val Ser Ser
        115


<210>  343
<211>  117
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  343
```

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

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

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

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

Ala Arg Arg Arg Ala Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 344
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.138 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 344

```
gac att cag atg acc cag tct cct gcc tcc cag tct gca tct ctg gga         48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gaa agt gtc acc atc aca tgc ctg gca agt cag acc att ggt aca tgg         96
Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
            20                  25                  30

tta gca tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa tct cct cag ctc ctg att        144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tat tct gca acc agc ttg gca gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggt        192
Tyr Ser Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
```

```
agt gga tct ggc aca aaa ttt tct ttc aag atc agc agc cta cag gct        240
Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65                  70                  75                  80

gaa gat ttt gta agt tat tac tgt caa caa ctt tac agt act ccg tgg        288
Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp
                85                  90                  95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa                            321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  345
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  345

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


Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
            20                  25                  30


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


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


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


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


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


<210>  346
<211>  348
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(348)
<223>  SC16.138 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(348)
```

<400> 346
cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

agc ctg tcc atc aca tgc act gtc tca ggg ttc tca tta acc gac tat 96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

ggt gta agc tgg att cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144
Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

gga gta gta tgg ggt ggt gga agc aca tac tat aat tcc gct ctc aaa 192
Gly Val Val Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

tcc aga ctg agc atc agc aag gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc 288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

aaa cag agg ggt cag tac ggg gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc 336
Lys Gln Arg Gly Gln Tyr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

act gtc tct gca 348
Thr Val Ser Ala
115

<210> 347
<211> 116
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 347

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Val Val Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

```
Lys Gln Arg Gly Gln Tyr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110


Thr Val Ser Ala
        115


<210>  348
<211>  321
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(321)
<223>  SC16.139 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(321)

<400>  348
gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc atg tcc aca tca gta gga         48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1               5                   10                  15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg aat act gct         96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
            20                  25                  30

gta ggc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cta ctg att        144
Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tac tcg gca tcc tac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc        192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct        240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65                  70                  75                  80

gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt agt ccg tac        288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ser Pro Tyr
                85                  90                  95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa att aaa                            321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  349
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  349

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1               5                   10                  15
```

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

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 350
<211> 357
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(357)
<223> SC16.139 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 350

```
gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gta aag cct ggg gct         48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act aac tat         96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

gtt atg cac tgg gtg aag cag aag cct ggg cag ggc ctt gag tgg att        144
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga tat att aat cct tac aat gat ggt act aaa tac aat gag aag ttc        192
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

aaa ggc aag gcc aca ctg act tca gac aaa tcc tcc acc aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gcg ctc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt        288
Met Ala Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
gca gta gcc tac tat agt aac tgg ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg        336
Ala Val Ala Tyr Tyr Ser Asn Trp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

act ctg gtc act gtc tct gca                                            357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115


<210>  351
<211>  119
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  351

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


Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30


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


Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60


Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


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


Ala Val Ala Tyr Tyr Ser Asn Trp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110


Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115


<210>  352
<211>  333
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(333)
<223>  SC16.140 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(333)
```

<400> 352
gac att gtg ctg aca cag tct ctt gct tcc tta gct gta tct ctg ggg 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Leu Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

cag agg gcc acc atc tca tgc agg gcc agc aaa agt gtc agt aca tct 96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

ggc tat agt tat atg cac tgg tac caa cag aaa cca gga cag cca ccc 144
Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

aaa ctc ctc att tat ctt gca tcc aac cta gaa tct ggg gtc cct gcc 192
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

cct gtg gaa gac gaa gat gct gca acc tat tac tgt cag cac agt agg 288
Pro Val Glu Asp Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

gag ctt ccg ttc acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aag 333
Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 353
<211> 111
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 353

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

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

Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 354
<211> 348
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(348)
<223> SC16.140 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)

<400> 354

```
cag gtc caa ctg cag cag tct ggg cct gag ctg gtg agg cct ggg gct         48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tca ggc tat acc ttc acc agc tac         96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

tgg atg cac tgg gtg aaa cag agg cct gga caa ggc ctt gag tgg att        144
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

ggc atg att gat cct tcc aat agt gaa act agg tta aat cag aag ttc        192
Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

aag gac aag gcc aca ttg aat gta gac aaa tcc tcc aac aca gcc tac        240
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg cag ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt        288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca gta atg gac tac tac ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act ctc        336
Ala Val Met Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
            100                 105                 110

aca gtc tcc tca                                                       348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 355
<211> 116
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 355

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
```

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

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

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Val Met Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 356
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.141 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 356

```
gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga          48
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agc tat          96
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
            20                  25                  30

tta agc tgg ttc cag cag aaa cca ggg aaa tct cct aag acc ctg atc         144
Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
        35                  40                  45

tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc         192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat         240
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65                  70                  75                  80

gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gag ttt cca ttc         288
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
                85                  90                  95
```

```
acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa                          321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  357
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  357

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15


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


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


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


Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65                  70                  75                  80


Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
                85                  90                  95


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


<210>  358
<211>  345
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(345)
<223>  SC16.141 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(345)

<400>  358
cag gtg caa ctg aag cag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag        48
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

agc ctg ttc atc aca tgc acc gtc tca ggg ttc tca tta acc agc tat        96
Ser Leu Phe Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
```

```
gaa ata aac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg        144
Glu Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45

gga gtg ata tgg act ggt gga agc aca aat tat aat tca gct ctc ata        192
Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Ile
    50                  55                  60

tcc aga ctg agc atc agc aaa gac aac tcc aag agc cta gtt ttc tta        240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Leu Val Phe Leu
65                  70                  75                  80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc ata tat tac tgt gta        288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
                85                  90                  95

aga ggt gtt tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc        336
Arg Gly Val Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
            100                 105                 110

gtc tcc tca                                                          345
Val Ser Ser
        115
```

<210> 359
<211> 115
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 359

```
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

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

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

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

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
                85                  90                  95

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

Val Ser Ser
        115
```

<210> 360
<211> 321
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.142 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 360

```
gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga          48
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat aat tat          96
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
            20                  25                  30

tta agc tgg ttc cag cag aaa cca ggg aaa tct cct aag acc ctg atc         144
Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
        35                  40                  45

tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc         192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat         240
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65                  70                  75                  80

gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gag ttt ccg tac         288
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
                85                  90                  95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa                             321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 361
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 361

```
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

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

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
        35                  40                  45
```

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

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65                  70                  75                  80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 362
<211> 345
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(345)
<223> SC16.142 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(345)

<400> 362

```
gag gtc cag ctt cag cag tca gga cct gag ctg gtg aaa cct ggg gcc         48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act gac tac         96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

aac atg cac tgg gtg aag cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att        144
Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga ttc ttt tat cct tac aac ggt aat act gtc tac agc cag aag ttc        192
Gly Phe Phe Tyr Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Val Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

aag agc aag gcc aca ttg act gta gac aat tcc tcc agc aca gcc tac        240
Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctc cgc agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt        288
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga ctt aac tgg gag ggc tac tgg ggc caa ggc acc acc ctc acv        336
Ala Arg Leu Asn Trp Glu Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Xaa
            100                 105                 110

gtn tcn tcn                                                           345
Val Xaa Xaa
        115
```

<210> 363
<211> 115
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (112)..(112)
<223> 'Xaa' в положении 112 обозначает Thr.

<220>
<221> misc_feature
<222> (114)..(114)
<223> 'Xaa' в положении 114 обозначает Ser.

<220>
<221> misc_feature
<222> (115)..(115)
<223> 'Xaa' в положении 115 обозначает Ser.

<400> 363

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Asn Trp Glu Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Xaa
100 105 110

Val Xaa Xaa
115

<210> 364
<211> 336
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(336)
<223> SC16.143 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 364
gat gtt ttg atg acc caa act cca ctc tcc ctg cct gtc agt ctt gga 48
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

gat caa gcc tcc atc tct tgc aga tct agt cag agc att gta cat agt 96
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

aat gga aac acc tat tta gaa tgg tac ctg cag aaa cca ggc cag tct 144
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca aag ctc ctg atc tac aaa gtt tcc aac cga ttt tct ggg gtc cca 192
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca ctc aag atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat ctg gga gtt tat tac tgc ttt caa ggt 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

tca cat gtt ccg ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 336
Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 365
<211> 112
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 365

Asp Val Leu 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 Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

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


Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105                 110


<210>  366
<211>  357
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(357)
<223>  SC16.143 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(357)

<400>  366
cag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct         48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg agg ata tcc tgc aag gct tct ggc tac acc ttc aca agc tac         96
Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

tat ata cac tgg gtg aag cag agg cct gga cag gga ctt gag tgg att        144
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga tgg att tat cct gga aat ggt aat act aag tac aat gag aag ttc        192
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

aag ggc aag gcc aca ctg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac        240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg cag atc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat ttc tgt        288
Met Gln Ile Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

gca aga gag aga tgg tta cta cta tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg        336
Ala Arg Glu Arg Trp Leu Leu Leu Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

act ctg gtc act gtc tct gca                                            357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115


<210>  367
<211>  119
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  367
```

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

Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Gln Ile Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Arg Trp Leu Leu Leu Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115

<210>  368
<211>  321
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(321)
<223>  SC16.144 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(321)

<400>  368
agt att gtg atg acc cag act ccc aaa ttc ctg ctt gta tca gca gga         48
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1               5                   10                  15

gac agg gtt acc ata acc tgc aag gcc agt cag agt gtg agt aat gat         96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
            20                  25                  30

gta ggt tgg tac caa cag aag cca ggg cag tct cct aaa ctg ctg ata        144
Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tac tat gca tcc aat cgc tac aat gga gtc cct gat cgc ttc act ggc        192
Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Asn Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60
```

240

```
agt gga tat ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc act gtg cag gct        240
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65                  70                  75                  80

gaa gac ctg gca gtt tat ttc tgt cag cag gat tat agc tct ccg tgg        288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Trp
                85                  90                  95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa                           321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  369
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  369

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


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


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


Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Asn Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60


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


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


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


<210>  370
<211>  354
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(354)
<223>  SC16.144 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(354)

<400>  370
```

```
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag        48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tat        96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg gtg       144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Val
        35                  40                  45

ggc tgg ata aac acc tac act gga gag cca aca tat gct gat gac ttc       192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc tat       240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

ttg cag atc gac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt       288
Leu Gln Ile Asp Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

gca aga gtg ggg gat tac gtc ggc ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc       336
Ala Arg Val Gly Asp Tyr Val Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

act ctc aca gtc tcc tca                                              354
Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 371
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 371

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Ile Asp Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
                85                  90                  95
```

```
Ala Arg Val Gly Asp Tyr Val Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110


Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115


<210>  372
<211>  321
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(321)
<223>  SC16.147 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(321)

<400>  372
gat atc cag atg aca cag act gca tcc tcc ctg tct gcc tct ctg gga         48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Ala Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gac att aac aat tat         96
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
            20                  25                  30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc        144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tac tac aca tca aga tta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc        192
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt ggg tct gga aca gat tat tct ctc acc att agc atc ctg gaa caa        240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ile Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80

gaa gat att gcc act tac ttt tgc caa cag ggt gat acg ctt ccg tgg        288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Trp
                85                  90                  95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa                            321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  373
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  373

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Ala Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15
```

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ile Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 374
<211> 351
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.147 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 374

```
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg acg aag cct gga gag          48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Thr Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gcc tct gga tat acc ttc aca gac tat          96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

tca ttg cac tgg gtg aag cag gct cta gga aag ggt tta aag tgg atg         144
Ser Leu His Trp Val Lys Gln Ala Leu Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
        35                  40                  45

ggc tgg ata aac act gag act ggt gag cca gca tat gca gat gac ttc         192
Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Ala Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc tat         240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

ttg cag atc aac gac ctc aaa aat gag gac acg act aca tat ttc tgt         288
Leu Gln Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Thr Thr Tyr Phe Cys
                85                  90                  95
```

```
ggt att tac gac ggg tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca        336
Gly Ile Tyr Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
            100                 105                 110

gtc acc gtc tcc tca                                                    351
Val Thr Val Ser Ser
        115


<210>  375
<211>  117
<212>  PRT
<213>  Mus musculus

<400>  375

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


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


Ser Leu His Trp Val Lys Gln Ala Leu Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
        35                  40                  45


Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Ala Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60


Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


Leu Gln Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Thr Thr Tyr Phe Cys
                85                  90                  95


Gly Ile Tyr Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
            100                 105                 110


Val Thr Val Ser Ser
        115


<210>  376
<211>  318
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(318)
<223>  SC16.148 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(318)

<400>  376
```

```
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg          48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg          96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

tac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aga ctc ctg att tat         144
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45

gac aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gtt cgc ttc agt ggc agt         192
Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc cga atg gag gct gaa         240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

gat act gcc act tat tat tgc cag gag tgg agt aat aat ccg ctc acg         288
Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
                85                  90                  95

ttc ggt gat ggg acc aag ctg gag ctg aaa                                 318
Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 377
<211> 106
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 377

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 378
<211> 354
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.148 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 378

```
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag         48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ctc aca aac tat         96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg        144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
        35                  40                  45

ggc tgg ata aac acc tac act gga gag cca aca tat gct gat gac ttc        192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agg att gtc tat        240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Arg Ile Val Tyr
65                  70                  75                  80

ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt        288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

gca aaa tat gag gcc cac gag ggg ttt gtt tat tgg ggc caa ggg act        336
Ala Lys Tyr Glu Ala His Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

ctg gtc act gtc tct gca                                               354
Leu Val Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 379
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 379

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


Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asn Tyr
            20                  25                  30
```

```
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Arg Ile Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Lys Tyr Glu Ala His Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
        115


<210>  380
<211>  321
<212>  ДНК
<213>  Mus musculus


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(321)
<223>  SC16.149 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(321)

<400>  380
gac atc cag atg aac cag tct cca tcc agt ctg tct gca tcc ctt gga         48
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gac aca att acc atc act tgc cat gcc agt cag aac att aat gtt tgg         96
Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
            20                  25                  30

tta agc tgg tac cag cag aaa cca gga aat att cca aaa cta ttg atc        144
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tat aag gct tcc cac ttg cac aca ggc gtc cca tca agg ttg agt ggc        192
Tyr Lys Ala Ser His Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct gga aca ggt ttc aca tta acc atc agc agc ctg cag cct        240
Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

gaa gac att gcc act tac tac tgt caa cag ggt caa agt tat cca ttc        288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95
```

acg ttc ggc tcg ggg aca acg ttg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 381
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 381

Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Lys Ala Ser His Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 382
<211> 348
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(348)
<223> SC16.149 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)

<400> 382
cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

agc ctg tcc atc act tgc gct gtc tct ggg ttt tca tta acc agc ttt 96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Phe
20 25 30

```
ggt gta cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg        144
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45

gga gtt ata tgg gct ggt gga agc aca aat tat tat tcg gct ctc atg        192
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Tyr Ser Ala Leu Met
    50                  55                  60

tcc aga ctg agc atc agc ata gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta        240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65                  70                  75                  80

aag atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc        288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

aga gac tgg gag ggc tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc        336
Arg Asp Trp Glu Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

act gtc tct gca                                                       348
Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 383
<211> 116
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 383

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 384
<211> 339
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(339)
<223> SC16.150 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)

<400> 384

```
gac att gtg atg tca cag tct cca tcc tcc cta act gtg tca gtt gga          48
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Ser Val Gly
1               5                  10                  15

gag aag gtt act atg agc tgc atg tcc agt cag agc ctt tta tat agt          96
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Met Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
            20                  25                  30

agc act caa aag aac tac ttg gcc tgg tac cag cag aaa cca ggg cag         144
Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

tct cct aaa ctg ctg att tac tgg gca tcc act agg gaa tct ggg gtc         192
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc         240
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

atc agc agt gtg aag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa         288
Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95

tat tat agc tat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata         336
Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110

aaa                                                                     339
Lys
```

<210> 385
<211> 113
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 385

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Met Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
            20                  25                  30
```

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

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

Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110

Lys
```

<210> 386
<211> 351
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.150 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 386

```
gag atc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct         48
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag gta tcc tgc aag gct tct ggt tat gca ttc act agc tac         96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

aac atg tac tgg gtg agt cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att        144
Asn Met Tyr Trp Val Ser Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga tat att gat cct tac aat ggt ggc act agc tac aac cag aag ttc        192
Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

agg ggc aag gcc aca ttg act gtt gac aag tcc tca agc aca gcc tac        240
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg cat ctc aac agc ctg aca tct gag gac tcg gca gtc tat tat tgt        288
Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
gca aga gag aac tat agg tac ttt gac ttc tgg ggc caa ggc acc act        336
Ala Arg Glu Asn Tyr Arg Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

ctc aca gtc tcc tca                                                  351
Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 387
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 387

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Asn Met Tyr Trp Val Ser Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 388
<211> 318
<212> ДНК
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> Последовательность гуманизированного антитела

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> HSC16.13 VL

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(318)

<400> 388

```
gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga        48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

gac aga gtc acc atc act tgc agt gca agt agc agc gtt agc tat atg        96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

tat tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc tac       144
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45

ctc act agt aac ttg gca agt ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc agt       192
Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agt ctg caa cct gaa       240
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65                  70                  75                  80

gat ttt gca act tac tac tgt caa cag tgg cgt agt aac cca ttc acg       288
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Asn Pro Phe Thr
                85                  90                  95

ttc ggc cag ggg aca aag ttg gaa ata aaa                              318
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 389
<211> 106
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> Синтетическая Конструкция

<400> 389

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

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

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

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Asn Pro Phe Thr
                85                  90                  95
```

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


<210>  390
<211>  372
<212>  ДНК
<213>  Искусственная Последовательность

<220>
<223>  Последовательность гуманизированного антитела


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(372)
<223>  HSC16.13 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(372)

<400>  390
cag atc acc ttg aag gag tct ggt cct acg ctg gtg aaa ccc aca cag         48
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1               5                   10                  15

acc ctc acg ctg acc tgc acc ttc tct ggg ttc tca ctc agc act agt         96
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30

gga atg ggt gtg ggc tgg atc cgt cag ccc cca gga aag gcc ctg gag        144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45

tgg ctt gca cac att tgg tgg gat gat gtt aag cgc tac agc cca tct        192
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
    50                  55                  60

ctg aag agc agg ctc acc atc acc aag gac acc tcc aaa aac cag gtg        240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80

gtc ctt aca atg acc aac atg gac cct gtg gac aca gcc aca tat tac        288
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

tgt gca cgc ata gtt tcc ttt gat aac gac gtt gtc tct gct atg gac        336
Cys Ala Arg Ile Val Ser Phe Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp
            100                 105                 110

tac tgg ggt caa gga acc cta gtc acc gtc tcc tcc                      372
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  391
<211>  124
<212>  PRT
<213>  Искусственная Последовательность

<220>
```

<223> Синтетическая Конструкция

<400> 391

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ile Val Ser Phe Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 392
<211> 321
<212> ДНК
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> Последовательность гуманизированного антитела

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> HSC16.15 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 392

```
gcc atc cag ttg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga        48
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

gac aga gtc acc atc act tgc cgg gca agt gag aac att tat tat aat        96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Asn
            20                  25                  30

tta gcc tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gct cct aag ctc ctg atc       144
```

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

tat act gcc aat agt ttg gaa gat ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc        192
Tyr Thr Ala Asn Ser Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct        240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

gaa gat ttt gca act tat ttt tgt aaa cag gct tat gac gtt cct ccg        288
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Lys Gln Ala Tyr Asp Val Pro Pro
                85                  90                  95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa                           321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  393
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Искусственная Последовательность

<220>
<223>  Синтетическая Конструкция

<400>  393

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


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


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


Tyr Thr Ala Asn Ser Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60


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


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


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


<210>  394
<211>  351
<212>  ДНК
<213>  Искусственная Последовательность

<220>
```

257

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> HSC16.15 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 394

```
cag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg gcc         48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag gtt tcc tgc aag gca tct gga tac acc ttc acc agg tac         96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30

tgg ata cac tgg ata cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg        144
Trp Ile His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga tac atc aac cct aca act gtt tat act gag ttc aat cag aac ttc        192
Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe
    50                  55                  60

aag gac aga gtc acc atg acc agg gac acg tcc acg agc aca gtc tac        240
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt        288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggc ggt agt aac ttc ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act        336
Ala Arg Gly Gly Ser Asn Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

gtc aca gtc tcc tca                                                    351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 395
<211> 117
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> Синтетическая Конструкция

<400> 395

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


Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30
```

258

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 396
<211> 318
<212> ДНК
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> Последовательность гуманизированного антитела

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> HSC16.25 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 396

```
gaa att gtg ctg act cag tct cca gac ttt cag tct gtg act cca aag        48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1               5                   10                  15

gag aaa gtc acc atc acc tgc agt gcc agt agc agt gtg agc tac atg        96
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

cac tgg tac cag cag aaa cca gat cag tct cca aag ctc ctc atc aag       144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
        35                  40                  45

gat agt tcc aaa ctc gcc tca ggg gtc ccc tcg agg ttc agt ggc agt       192
Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

gga tct ggg aca gat ttc acc ctc acc atc aat agc ctg gaa gct gaa       240
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

gat gct gca acg tat tac tgt cag cag tgg agt agt aac ccg ctc acg       288
```

```
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
                85                  90                  95

ttc ggt cag ggg acc aag ctg gag atc aaa                                  318
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  397
<211>  106
<212>  PRT
<213>  Искусственная Последовательность

<220>
<223>  Синтетическая Конструкция

<400>  397

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


Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30


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


Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60


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


Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
                85                  90                  95


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


<210>  398
<211>  372
<212>  ДНК
<213>  Искусственная Последовательность

<220>
<223>  Последовательность гуманизированного антитела


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(372)
<223>  HSC16.25 VH

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(372)
```

<400> 398
cag atc acc ttg aag gag tct ggt cct acg ctg gtg aaa ccc aca cag 48
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

acc ctc acg ctg acc tgc acc ttc tct ggg ttc tca ctc agc act agt 96
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

gga atg ggt gtg ggc tgg atc cgt cag ccc cca gga aag gcc ctg gag 144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

tgg ctt aca gac att tgg tgg gat gat aat aag tac tac aac cca tct 192
Trp Leu Thr Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

ctg aag agc agg ctc acc atc acc aag gac acc tcc aaa aac cag gtg 240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

gtc ctt aca atg acc aac atg gac cct gtg gac aca gcc aca tat tac 288
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

tgt gca cga aga gtt aac tat tat tac gac ccg tac tat gct atg gac 336
Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

tac tgg ggt caa gga acc cta gtc acc gtc tcc tca 372
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 399
<211> 124
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> Синтетическая Конструкция

<400> 399

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

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

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

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

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

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


Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
            100                 105                 110


Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  400
<211>  321
<212>  ДНК
<213>  Искусственная Последовательность

<220>
<223>  Последовательность гуманизированного антитела


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(321)
<223>  HSC16.34 VL

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(321)

<400>  400
gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga         48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

gac aga gtc acc atc act tgc aag gcg agt cag agc gtt agc aat gat         96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
            20                  25                  30

gta gcc tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gtt cct aag ctc ctg atc        144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tat tat gca tcc aat agg tac tca ggg gtc cca tct cgg ttc agt ggc        192
Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct        240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

gaa gat gtt gca act tat ttc tgt cag cag gat tat agc tct ccg tgg        288
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Trp
                85                  90                  95

acg ttc ggt gga ggc acc aag gtg gaa atc aaa                            321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  401
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Искусственная Последовательность
```

<220>
<223> Синтетическая Конструкция

<400> 401

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

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

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

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

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

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

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

<210> 402
<211> 354
<212> ДНК
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> Последовательность гуманизированного антитела

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> HSC16.34 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 402
cag gtc cag ctt gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg gcc 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag gtt tcc tgc aag gct tct gga tac acc ttc act aac tat 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

ggt atg aat tgg gtg cgc cag gcc ccc gga caa agg ctt gag tgg atg 144
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

```
gga tgg atc aac act tac act ggt gac cca aca tat gca gat gat ttc        192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

aag ggc aga gtc acc att acc agg gac aca tcc gcg agc aca gcc tac        240
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gaa gac acg gct gtg tat tac tgt        288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga att ggc ggt aat agt ccc tct gat tac tgg ggc caa ggc acc        336
Ala Arg Ile Gly Gly Asn Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

act gtc aca gtc tcc tca                                               354
Thr Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 403
<211> 118
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> Синтетическая Конструкция

<400> 403

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

Lys Gly 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 Ile Gly Gly Asn Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 404
<211> 321
<212> ДНК
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> Последовательность гуманизированного антитела

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> HSC16.56 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 404

```
gag atc gtg atg acc cag tcc cct gcc aca ctg tcc gtg tcc cct gga         48
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

gag agg gcc acc ctg tcc tgc aag gcc tcc cag tcc gtg tcc aac gac         96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
            20                  25                  30

gtg gtg tgg tac cag cag aag ccc gga cag gct ccc agg ctg ctg atc        144
Val Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tac tac gcc tcc aac agg tac acc ggc atc cct gcc agg ttc tcc gga        192
Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

tcc gga tcc ggc acc gag ttc acc ctg acc atc tcc tcc ctg cag tcc        240
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

gag gac ttc gcc gtg tac tac tgc cag cag gac tac acc tcc ccc tgg        288
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Trp
                85                  90                  95

acc ttt ggc cag ggc acc aag ctg gag atc aag                            321
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 405
<211> 107
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> Синтетическая Конструкция

<400> 405

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

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

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

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

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

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

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

<210> 406
<211> 354
<212> ДНК
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> Последовательность гуманизированного антитела

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> HSC16.56 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 406

```
cag gtg cag ctg gtg cag tcc ggc gcc gaa gtg aag aaa ccc ggc gcc         48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tcc gtg aag gtg tcc tgc aag gcc tcc ggc tac acc ttc acc aac tac         96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

ggc atg aac tgg gtg agg cag gct cct gga cag gga ctg gag tgg atg        144
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

ggc tgg atc aac acc tac acc ggc gaa ccc acc tac gcc gac gac ttc        192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

aag ggc agg gtg acc atg acc acc gac acc tcc acc tcc acc gcc tac        240
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agg tcc ctg agg tcc gac gac acc gcc gtg tac tac tgc        288
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
gct agg att ggc gac tcc tcc ccc tcc gat tac tgg gga cag ggc acc        336
Ala Arg Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

ctc gtg acc gtc tcc tcc                                             354
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 407
<211> 118
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> Синтетическая Конструкция

<400> 407

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 408
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.13 CDRL1

<400> 408

```
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr
1               5                   10
```

<210> 409
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.13 CDRL2

<400> 409

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 410
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.13 CDRL3

<400> 410

Gln Gln Trp Arg Ser Asn Pro Phe Thr
1 5

<210> 411
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.15 CDRL1

<400> 411

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 412
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.15 CDRL2

<400> 412

Thr Ala Asn Ser Leu Glu Asp
1 5

<210> 413
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>

<223> HSC16.15 CDRL3

<400> 413

Lys Gln Ala Tyr Asp Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 414
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.25 CDRL1

<400> 414

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 415
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.25 CDRL2

<400> 415

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 416
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.25 CDRL3

<400> 416

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 417
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.34 CDRL1

<400> 417

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Val Ala
1 5 10

<210> 418
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.34 CDRL2

<400> 418

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser
1 5

<210> 419
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.34 CDRL3

<400> 419

Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 420
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.56 CDRL1

<400> 420

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Val Val
1 5 10

<210> 421
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.56 CDRL2

<400> 421

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 422
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.56 CDRL3

<400> 422

Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 423
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.13 CDRH1

<400> 423

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly
1 5

<210> 424
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.13 CDRH2

<400> 424

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 425
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.13 CDRH3

<400> 425

Ile Val Ser Phe Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 426
<211> 5
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.15 CDRH1

<400> 426

Arg Tyr Trp Ile His
1 5

<210> 427
<211> 17

<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.15 CDRH2

<400> 427

Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 428
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.15 CDRH3

<400> 428

Gly Gly Ser Asn Phe Phe Asp Tyr
1 5

<210> 429
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.25 CDRH1

<400> 429

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly
1 5

<210> 430
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.25 CDRH2

<400> 430

Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 431
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>

<223> HSC16.25 CDRH3

<400> 431

Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 432
<211> 5
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.34 CDRH1

<400> 432

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 433
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.34 CDRH2

<400> 433

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 434
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.34 CDRH3

<400> 434

Ile Gly Gly Asn Ser Pro Ser Asp Tyr
1 5

<210> 435
<211> 5
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.56 CDRH1

<400> 435

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 436
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.56 CDRH2

<400> 436

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 437
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> HSC16.56 CDRH3

<400> 437

Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr
1 5

Выравнивание двух изоформ человеческого DLL3 (NP_058637 = var 1; NP_928353 = var 2)

```
                    1                                                  80
NP_058637     (1)   MVSPRMSGLLSQTVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAAESPCALG
NP_982353     (1)   MVSPRMSGLLSQTVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAAESPCALG

                   81                                                 160
NP_058637     (81)  AALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRRRLAAGGPWAR
NP_982353     (81)  AALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRRRLAAGGPWAR

                  161                                                 240
NP_058637     (161) DIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAPLVCRAGCSPEHGFCEQPGECRCL
NP_982353     (161) DIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAPLVCRAGCSPEHGFCEQPGECRCL

                  241                                                 320
NP_058637     (241) EGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGP
NP_982353     (241) EGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGP

                  321                                                 400
NP_058637     (321) CFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRAC
NP_982353     (321) CFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRAC

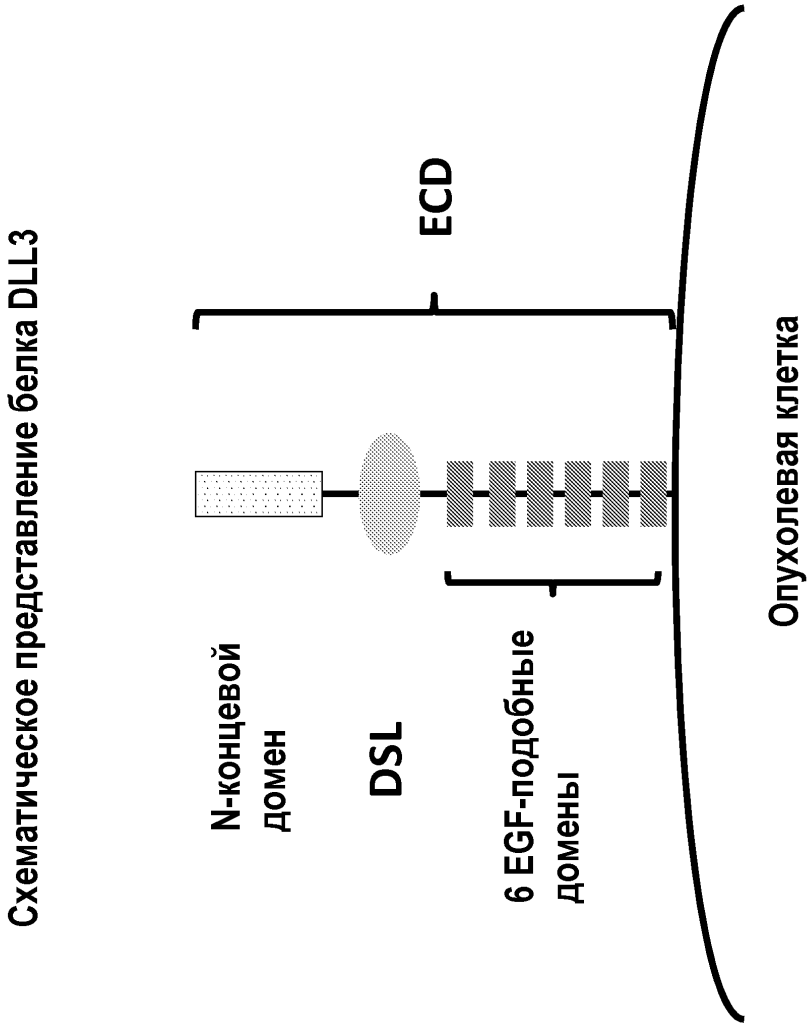
                  401                                                 480
NP_058637     (401) ANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFFVHPDGASALPAAP
NP_982353     (401) ANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFFVHPDGASALPAAP

                  481                                                 560
NP_058637     (481) PGLRPGDPQRYLLPPALGLLVAAGVAGAALLLVHVRRRGHSQDAGSRLLAGTPEPSVHALPDALNNLRTQEGSGDGPSSS
NP_982353     (481) PGLRPGDPQRYLLPPALGLLVAAGVAGAALLLVHVRRRGHSQDAGSRLLAGTPEPSVHALPDALNNLRTQEGSGDGPSSS

                  561                                                 618
NP_058637     (561) VDWNRPEDVDPQGIYVISAPSIYAREVATPLFPPLHTGRAGQRQHLLFPYPSSILSVK          SEQ ID NO. 1
NP_982353     (561) VDWNRPEDVDPQGIYVISAPSIYAREA----------------------------          SEQ ID NO. 2
```

Фиг. 1

275


Схематическое представление белка DLL3
ECD
N-концевой домен
DSL
6 EGF-подобные домены
Опухолевая клетка

Фиг. 2

276

Аминокислотные последовательности иллюстративных вариабельных областей легкой цепи мышиного анти-DLL3 антитела

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.3	QIVLTQSPAIMSVSLGERVTMTC	TASSSVSSSYLH	WYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYFFTISSMEAEDAATYYC	HQYHRSPFT	FGAGTKLKIR	21
SC16.4	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC	RASQDISNYLN	WYQQKPDGTVKLLIY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLELEDIATYFC	QQGDMLPWT	FGGGTKLEIK	25
SC16.5	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSVSYMH	WYQQKSGTSPKRWIY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWTRNPLT	FGAGTKLELK	29
SC16.7	NIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSC	KSSQSVLYSSNQKNYLA	WYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISTVQVEDLAVYYC	HQYLSSWT	FGGGTKLEIK	33
SC16.8	EIQMTQSPSSMSASLGDRITITC	QATQDIVKNLN	WYQQKPGKPPSFLIY	YAIELAE	GVPSRFSGSGSGSDYSLTINSLESEDFADYYC	LQFYEFPFT	FGAGTKLELK	37
SC16.10	QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTC	TASSSVSSSYLH	WYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPTRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	HQYHRSPFT	FGSGTKLEIK	41
SC16.11	DVEMTQTPLTLSVTIGQPASISC	KSSQSLLDSDGKTYLN	WMFQRPGRSPKRLIY	LVSKLDS	GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	WQGKHFPWT	FGGGTKLEIK	45
SC16.13	QIVLTQSPALVSASPGEKVTMTC	SASSSVSYMY	WYQQKPRSSPKPWIY	LTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWRSNPFT	FGSGTKLEIK	49
SC16.15	DIQMTQSPASLAASVGETVAITC	RASENIYYNLA	WYQQKQGKSPQLLIY	TANSLED	GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSMQPEDSATYFC	KQAYDVPPT	FGGGTKLEIK	53
SC16.18	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC	RASQNIINYLN	WYQQKPDGTVKLLIY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIATYYC	QQYSERPYT	FGGGTKLEIK	57
SC16.19	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTFTC	KASQDIHKYVA	WYQHKPGKGPRLLIH	YTSTLQP	GISSRFSGSGSGRDYSFSISNLEPEDIATYYC	LQYNNLYT	FGGGTKLEIK	61
SC16.20	EIQMTQSPSSMSASLGDRITITC	QATQDIVKNLN	WYQQKPGKPPSFLIY	YATELAE	GVPSRFSGSGSGSDYSLTIRNLESEDFADHYC	LQFYEFPFT	FGAGTKLELK	65
SC16.21	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSC	KSSQSLLNSSNQKNYLA	WYQQEPGQSPKLLVS	FASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISGVQAEDLAVYYC	QQHYSIPLT	FGAGTKLELK	69
SC16.22	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC	RASQDIRKYLN	WYQQKPDGTVKPLIY	YTSRVHS	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFC	QQGYTLPFT	FGSGTKLEIK	73
SC16.23	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTC	SASSSVSSRYLY	WYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLIISSMEAEDAASYFC	HQWSNYPLT	FGAGTKLELK	77
SC16.25	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSVSYMH	WYQQKSGTSPKRWIY	DSSKLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWSSNPLT	FGAGTKLELK	81
SC16.26	DVEMTQTPLTLSVTIGQPASISC	KSSQSLLDSDGKTYLN	WMFQRPGRSPKRLIY	LVSKLDS	GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	WQGKHFPWT	FGGGTKLEIK	85
SC16.29	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTITC	SASSSVSYMH	WFQQKPGTSPKLWIY	TTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTVSRMEAEDAATYYC	QQRSLYPYT	FGGGTKVEIK	89
SC16.30	QIVLTQSPTIMSASLGERVTMTC	TASSSVTSSYLH	WYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	HQFHRSPFT	FGSGTKLEIK	93
SC16.31	DIVLTQSPLSLPVNIGDQASISC	KSTKSLLNSDGFTYLD	WYLQRPGQSPQFLIY	LVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	FQSNYLPLT	FGAGTKLELR	97

Фиг. 3A

Аминокислотные последовательности иллюстративных вариабельных областей легкой цепи мышиного анти-DLL3 антитела

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.34	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITC	KASQSVSNDVA	WYQQKPGQSPKLLIY	YASNRYS	GVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAVYFC	QQDYSSPWT	FGGGTKLEIK	101
SC16.35	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC	RASQDISNYLN	WYQQKPDGTVKLLIY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFC	QQGNTLPYT	FGGGTKLEIK	105
SC16.36	ETTVTQSPASLSVTTGEKVTIRC	ITTPDIDDDMN	WYQQKPGEPPNLLIS	EGNSLRP	GVPSRFSSSGYGTNFVFTIENTLSEDVADYYC	LQSDNMPFT	FGSGTKLEIK	109
SC16.38	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSINYMH	WYQQKPGTSPKRWIY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	HQRSTWT	FGGGTKLEIK	113
SC16.41	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC	RASQDVINYLN	WYQQKPDGTVKLLIY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGSGRTDYSLTISNLEPEDIATYYC	QQYSERPYT	FGGGTKLEIK	117
SC16.42	DVLMTQSPLSLSVSLGDQASISC	RSSQNIVHSDRYTYLE	WYLQKPGQSPKLLIY	GVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDMGVYYC	FQGTHVPYT	FGGGTKLEIK	121
SC16.45	EIQMTQSPSSMSASLGDRITITC	QATQDIVKNLN	WYQQKPGKPPSFLIY	YATELAE	GVPARFSGSGSGSDYSLTISNLESEDFADYHC	LQFVEFPFT	FGAGTKLELK	125
SC16.47	DVVLTQSPLSLPVNIGDQASISC	KSTKSLLNSDGFTYLD	WYLQRPGQSPQFLIY	LVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	FQSNYLPLT	FGAGTKLELR	129
SC16.49	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSYLS	WFQQKPGKSPKTLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGQDYSLTITSLEYEDMGIYYC	LQYDEFPLT	FGAGTKLELK	133
SC16.50	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC	RASQDISNYLN	WYQQKPDGTVKLLIY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFC	QQGNTLRT	FGGGTKLEIK	137
SC16.52	DIQMIQSPSSMFASLGDRVSLSC	RASQGIRGTLD	WYQQKPNGTIKLLIY	STSNLNS	GVPSRFSGSGSGSDYSLTISSLESEDFADYYC	LQRNAYPLT	FGAGTKLELK	141
SC16.55	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSYLN	WFQQKPGKSPKTLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYC	LQYDEFPYT	FGGGTKLEIK	145
SC16.56	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITC	KASQSVSNDVV	WYQQKPGQSPKLLIY	YASNRYT	GVPDRFAGSGYGTDFSFTISTVQAEDLAVYFC	QQDYTSPWT	FGGGTKLEIR	149
SC16.57	DIVMTQSHKFMSISVGDRVSITC	KASQDVSIFVA	WYQQKPGQSPKLLIY	SASYRYT	GVPDRFTGSGSGTDFIFTISSVQAEDLAVYYC	QQHYGTPFT	FGSGTKLKIR	153
SC16.58	DIQMTQSPASLSSSVGETVTITC	RASENIYSIYLA	WYQQKQGKSPQLLVY	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGTYYC	QHHYDSPLT	FGAGTKLELR	157
SC16.61	DIVMTQSTSSLAMSVGQKVTMSC	KSSQSLLNSSNQKNYLA	WYQQEPGQSPKLLVS	FASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISGVQAEDLAVYYC	QQHYSIPLT	FGAGTKLELK	161
SC16.62	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSFLS	WFQRKPGKSPKTLIY	RANRLVD	GVPSRFTGSGSGQDFSLTISSLEYEDLGIYYC	LQYDEFPYT	FGGGTKLEIK	165
SC16.63	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSVSYMY	WYQQKSGTSPKRWIY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWSSNPYT	FGGGTKLEIK	169
SC16.65	QIVLTQSPALMSASPGEKVTMTC	SVTSSVSYMY	WYQQKPRSSPKPWIY	LTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYYC	QQWRNNPFT	FGSGTKVEIK	173
SC16.67	QAVVTQESALTTSPGETVTLTC	RSSTGAVTTSNYAN	WIQEKPDHLFTGLIG	GTNNRAP	GVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFC	GLWYSNHLV	FGGGTKLTVL	177
SC16.68	ETTVTQSPAFLSVATGEKVTIRC	ITSTDIDDDMN	WYQQKPGEPPNVLIS	EGNTLRP	GVPSRFSSSGYGTDFVFTIENTLSEDVADYYC	LQSDNMPLT	FGAGTKLELK	181
SC16.72	ENVLTQSPAIMSASLGEKVTMSC	RASSSVNYMS	WYQQKSDASPKLWIY	YTSNLAP	GVPARFSGSGSGNSYSLTISSMEGEDAATYYC	QQFTSSPYT	FGGGTKLEIK	185

Фиг. 3А продолжение

Аминокислотные последовательности иллюстративных вариабельных областей легкой цепи мышиного анти-DLL3 антитела

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.73	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTC	RASQDIGYSLN	WLQQEPDGTIKRLIY	ATSSLDS	GVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFVDYYC	LQYASSPWT	FGGGTKLEIK	189
SC16.78	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSYLS	WFQQKPGRSPKTLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLDYEDMGIYYC	LQYDEFPFT	FGSGTKLEIK	193
SC16.79	DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSC	KSSQSLLNSRTRKNYLA	WYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC	KQSYNLYT	FGGGTKLKIK	197
SC16.80	ETTVTQSPASLSMAIGEKVTIRC	ITSTDIDDDMI	WYQQKPGEPPKLLIS	EGNTLRP	GVPSRFSSSGYGTDFVFTIENMLSEDVADYYC	LKRDDLPYT	FGGGTQVEIK	201
SC16.81	QIVLTQSPAIMSASLGERVTLTC	TASSSVSSSYLH	WYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPTRFSGSGSGTSYSLRISSMEAEDAATYYC	HQYNRSPLT	FGAGTKLELK	205
SC16.84	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITC	KASQDIKKYIA	WYQHKPGKGPRLLIH	YTSTLEP	GIPSRFSGSGSGRDYSFSISNLEPEDIATYYC	LQYDILWT	FGGGTKLEIK	209
SC16.88	ENVLTQSPAIMAASLGQKVTMTC	SASSSVSSSYLH	WYQQKSGASPKPLIH	RTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDDATYYC	RQWSGYPWT	FGGGTKLEIK	213
SC16.101	QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTC	TASSSVSSSYLH	WYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSEGSTSYSLTISNMEAEDAATYYC	HQYHRSPFT	FGSGTKLEIK	217
SC16.103	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC	RASKSVSTSGYSYMH	WYQQKPGQPPKLLIY	LASNLES	GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC	QHSRELPLT	FGAGTKLELK	221
SC16.104	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC	RASSSVSYIH	WYRQKPGSSPKPWIY	ATSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYC	QQWSSNPPT	FGAGTKLELK	225
SC16.105	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITC	KASQDVGTAVA	WYQQKPGQSPKLLIY	WASIRHT	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFC	QQYSSYPLT	FGAGTKLELK	229
SC16.106	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSYLS	WFQQKPGKSPKTLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYC	LQYDEFPFT	FGSGTKLEIK	233
SC16.107	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITC	KASQDVNTAVG	WYQQKPGQSPKLLIY	SASYRYT	GVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYC	QQHYSSPYT	FGGGTKVEIK	237
SC16.108	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC	RASENIYSYLA	WYQQKQGKSPQLLVY	NAKTLAE	GVPSRFSGSRSGSQFSLKINSLQPEDFGSYYC	QHHYGTPYT	FGGGTKLEIK	241
SC16.109	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSVSYMY	WYQQKPGSSPRLLIY	DTSNLAS	GVPVRFSGSGSGTSFSLTISRMEAEDTATYYC	QEWSGNPLT	FGDGTKLELK	245
SC16.110	NIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITC	KASQSVSNDVA	WYQQKPGQSPKLLIY	YASNRYT	GVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAVYFC	QQDYSSPPT	FGGGTKLEIK	249
SC16.111	DIQMTQSPASLAASVGETVTITC	RASENIYSLA	WYQQKQGKSPQLLIY	NANSLED	GVPSRFSGSGSGTQYSMKINSMQPEDTATYFC	KQTYDVPLT	FGAGTKLELK	253
SC16.113	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISC	KSSQSLLDSDGTTYLN	WLLQRPGQSPKRLIY	LVSKLDS	GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	WQGTHFPLT	FGAGTKLELK	257
SC16.114	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC	RASSSVSYMH	WYQQKPGSSPKPWIY	ATSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYC	QQWSSNPPT	FGGGTKLEIK	261
SC16.115	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISC	KSSQSLLDSDGTTYLN	WLLQRPGQSPKRLIY	LVSKLDS	GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	WQGTHFPLT	FGAGTKLELK	265

Фиг. 3А продолжение

Аминокислотные последовательности иллюстративных вариабельных областей легкой цепи мышиного анти-DLL3 антитела

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.116	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSC	TSSQSLLTSGNQKNYLT	WYQQKPGQPPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQAEDLAVYYC	QNDYSLT	FGAGTKLELK	269
SC16.117	DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC	HVSQNINVWLS	WYQQKPGNIPKLLIQ	KASNLHT	GVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQPEDIATYYC	QQGQSYPFT	FGSGTKLEIK	273
SC16.118	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC	KASQSVDYDGDSYLT	WYQQKPGQPPKLLIY	AASNLES	GIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC	QQSNEDPYT	FGGGTKLEIK	277
SC16.120	DIVMSQSPSSLAVSVGERVTMSC	KSSQSLLYSSTQKNYLA	WYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYC	QQYYSYPYT	FGGGTKLEIK	281
SC16.121	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTITC	SASSSVSYMH	WFQQKPGTSPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYC	QQRSSYPPT	FGGGTKLEIK	285
SC16.122	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTC	KASQNVGTNVA	WYQQKPGQSPKVLIY	SASYRYS	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEFFC	QQYNSYPLT	FGGGTKLEIK	289
SC16.123	QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTC	TASSSVSSSYLH	WYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMETEDAATYYC	HQYHRSPFT	FGSGTKLEIK	293
SC16.124	DIQMTQSPASQSASLGESVTITC	LASQTIGTWLA	WYQQKPGKSPQLLIS	AATSLAD	GVPSRFSGSGSGTKFSFKISSLQAEDFVSYYC	QQLVSTPWT	FGGGTKLEIK	297
SC16.125	DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC	HASQNINVWLS	WYQQKPGNIPKLLIY	KASILHT	GVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQPEDIATYSC	QQGQSYPYT	FGGGTKLEIK	301
SC16.126	DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC	HASQNINVWLS	WYQQKPGNIPKLLIY	KASNLHT	GVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQPEDIATYYC	QQGQSYPFT	FGSGTKLEIK	305
SC16.129	DIQMTQSPASQSASLGESVTITC	LASQTIGTWLA	WYQQKPGKSPQLLIY	AATSLAD	GVPSRFSGSGSGTKFSFKISSLQAEDFVSYYC	QQLVSTPYT	FGGGTKLEIK	309
SC16.130	DIQLTQSPASLSASVGETVTITC	RASGSIHNYLA	WYQQKQGKSPQLLVY	NAKTLVD	GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGYYYC	QHFWTTPWT	FGGGTKLEIK	313
SC16.131	DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC	HVSQNINVWLS	WYQQKPGNIPKLLIQ	KASNLHT	GVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQPEDIATYYC	QQGQSYPFT	FGSGTKLEIK	317
SC16.132	DIQMTQSPASQSASLGESVTITC	LASQTIGTWLA	WYQQKPGKSPQLLIY	AATSLAD	GVPSRFSGSGSGTKFSFKISSLQAEDFVSYYC	QQLVSTPWT	FGGGTKLEIK	321
SC16.133	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITC	KASQSVSNDVA	WYQQKPGQSPKLLIY	CASNRYT	GVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAVYFC	QQDYSSPLT	FGAGTKLELK	325
SC16.134	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC	KASQSVDHAGDSYMN	WYQQKPGQPPKLLIY	AASNLES	GIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC	QQSNEDPYT	FGGGTKLEIK	329
SC16.135	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINRYLS	WFQQKPGKSPKTLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYC	LQYDEFPFT	FGSGTKLEIK	333
SC16.136	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC	RASGNIHNYLA	WYQQKQGKSPHLLVY	NAKTLAD	GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGSYYC	QHFWSTPWT	FGGGTKLEIK	337
SC16.137	QIVLTQSPAIMSASLGEEITLTC	SASSSVSYMH	WYQQKSGTSPKLLIY	STSNLAS	GVPSRFSGSGSGTFYSLTISSVEAEDAADYYC	HQWSSYHT	FGGGTKLEIK	341

Фиг. 3А продолжение

Аминокислотные последовательности иллюстративных вариабельных областей легкой цепи мышиного анти-DLL3 антитела

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.138	DIQMTQSPASQSASLGESVTITC	LASQTIGTWLA	WYQQKPGKSPQLLIY	SATSLAD	GVPSRFSGSGSGTKFSFKISSLQAEDFVSYYC	QQLYSTPWT	FGGGTKLEIK	345
SC16.139	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITC	KASQDVNTAVG	WYQQKPGQSPKLLIY	SASYRYT	GVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYC	QQHYSSPYT	FGGGTKLEIK	349
SC16.140	DIVLTQSLASLAVSLGQRATISC	RASKSVSTSGYSYMH	WYQQKPGQPPKLLIY	LASNLES	GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEDEDAATYYC	QHSRELPFT	FGGGTKLEIK	353
SC16.141	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSYLS	WFQQKPGKSPKTLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYC	LQYDEFPFT	FGSGTKLEIK	357
SC16.142	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINNYLS	WFQQKPGKSPKTLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYC	LQYDEFPYT	FGGGTKLEIK	361
SC16.143	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC	RSSQSIVHSNGNTYLE	WYLQKPGQSPKLLIY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	FQGSHVPLT	FGAGTKLELK	365
SC16.144	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITC	KASQSVSNDVG	WYQQKPGQSPKLLIY	YASNRYN	GVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAVYFC	QQDYSSPWT	FGGGTKLEIK	369
SC16.147	DIQMTQTASSLSASLGDRVTISC	RASQDINNYLN	WYQQKPDGTVKLLIY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISILEQEDIATYFC	QQGDTLPWT	FGGGTKLEIK	373
SC16.148	QIVLTQSPAIMSASPGERVTMTC	SASSSVSYMY	WYQQKPGSSPRLLIY	DTSNLAS	GVPVRFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDTATYYC	QEWSNNPLT	FGDGTKLELK	377
SC16.149	DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC	HASQNINVWLS	WYQQKPGNIPKLLIY	KASHLHT	GVPSRLSGSGSGTGFTLTISSLQPEDIATYYC	QQGQSYPFT	FGSGTTLEIK	381
SC16.150	DIVMSQSPSSLTVSVGEKVTMSC	MSSQSLLYSSTQKNYLA	WYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYC	QQYYSYPYT	FGGGTKLEIK	385

Фиг. 3А продолжение

281

Аминокислотные последовательности иллюстративных вариабельных областей легкой цепи гуманизированного анти-DLL3 антитела

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	SEQ ID NO.
hSC16.13	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	SASSSVSYMY	WYQQKPGKAPKLLIY	LTSNLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	QQWRSNPFT	FGQGTKLEIK	389
hSC16.15	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASENIYYNLA	WYQQKPGKAPKLLIY	TANSLED	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFC	KQAYDVPPT	FGGGTKLEIK	393
hSC16.25	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC	SASSSVSYMH	WYQQKPDQSPKLLIK	DSSKLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYC	QQWSSNPLT	FGQGTKLEIK	397
hSC16.34	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	KASQSVSNDVA	WYQQKPGKVPKLLIY	YASNRYS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYFC	QQDYSSPWT	FGGGTKVEIK	401
hSC16.56	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	KASQSVSNDVV	WYQQKPGQAPRLLIY	YASNRYT	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	QQDYTSPWT	FGQGTKLEIK	405

Фиг. 3А продолжение

Аминокислотные последовательности иллюстративных вариабельных областей тяжелой цепи мышиного анти-DLL3 антитела

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.3	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLS	TSGMGVG	WIRQPSGKGLEWLA	HIWWDDVKRYNPALKS	RLTISKDTSSSQVFLKIASVDTADTATYYCAR	IADYGGDYYAMDY	WGQGTSVTVSS	23
SC16.4	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT	DYSMH	WVKQAPGKGLKWMG	WINTETGEPGYADDFKG	RFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCAR	YDGYAMDY	WGQGTSVTVSS	27
SC16.5	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLS	TSGMGVG	WIRQPSGEGLEWLA	DIWWDDNKYYNPSLKS	RLTISKDTSSNQVFLKITSVDTADTATYYCAR	RVNYVYDPYYAMDY	WGQGTSVTVSS	31
SC16.7	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFT	GYKMH	WVKQSHVKSLEWIG	RINPYNGATSYNQNFKD	KATLTVDKSSSTAYMDLHSLTSEDSAVYFCAR	GDYRYDWFAY	WGQGTLVTVSA	35
SC16.8	QAQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFT	NYLIE	WVKQRPGQGLEWIG	VINPGTGGTNYNENFKG	KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCAR	SPYDYHEGAMDY	WGQGTSVTVSS	39
SC16.10	QVTLKESGPGILQSSQTLSLTCSFSGFSLS	TSGMGVG	WIRQPSGKGLEWLA	HIWWDDVKRYNPVLKS	RLTISKDTSSSQVFLKIASVDTADTATYYCAR	LVDDLYYFDY	WGQGTTLTVSS	43
SC16.11	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT	DYSMH	WVKQAPGKGLKWMG	WINTETVEPTYADDFMG	RFAFSLETSASTAFLQINNLENEDTATYFCAR	FGSYAMDY	WGQGTSVTVSS	47
SC16.13	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLS	TSGMGVG	WIRQPSGKGLEWLA	HIWWDDVKRYNPALKS	RLTISKDTSSSQVFLKIASVDTADTATYYCAR	IVSFDNDVVSAMDY	WGQGTSVTV<u>S</u><u>2</u>	51
SC16.15	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFT	RYWIH	WIKQRPGQGLEWIG	YINPTTVYTEFNQNFKD	KATLTADKSSTTASMQLSSLTSEDSAVYYCAR	GGSNFFDY	WGQGTTLTVSS	55
SC16.18	EVKLEESGGGLVQPGESMKLSCAASGFTFS	DAWMD	WVRQSPEKGLEWVA	EIRNKANNHATYYAESVKG	KFTISRDDSKSRVYLQMNNLRAADTGIYYCTA	YSNFAY	WGQGTLVTVST	59
SC16.19	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIK	DSLLH	WVKQRPEKGLEWIG	WIDPEDGETKYAPNFQD	KATITTDSSSNTAYLQLSSLTSVDTAIYYCAY	GNYVRHFDY	WGQGTTLTVSS	63
SC16.20	QVQLQQSGTELVRPGTSVRVSCKASGYAFG	NHLIE	WVKQRPGQGLEWIG	VINPGTGGTHYNEKFKD	KARLTADKSSNTAYMHLNSLTSDDSAVYFCAR	SPYDYHEGAMDY	WGQGTSVTVSS	67
SC16.21	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFS	SSWMN	WVKQRPGKGLEWIG	RIYPGDGDTNYNGKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAM	GIYNYDGSRYYSMDY	WGQGTSVTVSS	71
SC16.22	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFT	TYWMH	WVKQRPGQGLEWIG	EIDPSDSYTYYNQKFKG	KATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYCAR	GDYGNPYAMDY	WGQGSSVTVSS	75
SC16.23	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLS	TSNTGIG	WIRQPSGTGLEWLA	HIWWNDDKYYNPSLKS	RLTISKETSNNQVFLKITNVDTADTASYFCVQ	IGRDYSNYAWVFDV	WGAGTTVTVSS	79
SC16.25	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLS	TSGMGVG	WIRQPSGEGLEWLT	DIWWDDDNKYYNPSLKS	RLTISKDTSSNQVFLNITSVDTADTATYYCAR	RVNYYYDPYYAMDY	WGQGTSVTVSS	83
SC16.26	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYSFT	DYSMH	WVKQAPGKGLKWMG	WINTETVEPTYADDFMG	RFAFSLETSASTAFLQINNLENEDTATYFCAR	FGSYAMDY	WGQGTS<u>VTVS</u><u>S</u>	87
SC16.29	QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFT	DQYIN	WVKQRTGQGLEWIG	EIYPGRGNTYYNEKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAR	EDGGYDDAWFAY	WGQGTLVTVSA	91
SC16.30	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLS	TSGMGVG	WIRQPSGKGLEWLA	HIWWDDVKRYKPALKS	RLTVSKDTSSNQVFLKIATVDAADTGTYYCAR	IVDGHPPFAY	WGQGTLVTVSA	95
SC16.31	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFS	RFYMH	WVKQSPENSLEWIG	EINPSTGGTSYNQKFKG	KATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEESAVYYCTR	GYGSNWYFDV	WGAGTTVTVST	99

Фиг. 3B

Аминокислотные последовательности иллюстративных вариабельных областей тяжелой цепи мышиного анти-DLL3 антитела

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.34	QIQLVQSGPELKRPGETVKISCKASGYTFT	NYGMN	WVKQAPGKGLKWMG	WINTYTGDPTYADDFKG	RFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCAR	IGGNSPSDY	WGQGTSLTVSS	103
SC16.35	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSIT	SDYAWN	WIRQFPGNKLEWMG	YISYSGSTSYNPSLKS	RISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCAR	FYYGSSYAMDY	WGQGTSVTVSS	107
SC16.36	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKAASGYTFT	TYWMH	WVKQRPGQGLEWIG	YINPSSGYTEYNQKFKD	KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSSVYYCAR	KGSNRGFAY	WGQGTLVTVS$	111
SC16.38	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTVSGFNIK	DTYIH	WVKQRPEQGLEWIG	RIDPANGNTKYDPKFQG	KAIITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCAR	PTGYFEY	WGQGTTLTVSS	115
SC16.41	EVKLEESGGGLVQFGGSMKLSCAASGFTFS	DAWMD	WVRQSPEKGLEWVA	EIRNKANNHATYYPESVKG	RFTISRDDSKSRVYLQMNNLRAEDTGIYYCTG	YSSFAY	WGQGTLVTVSA	119
SC16.42	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT	TAGMQ	WVQKMPGKGFKWIG	WINTHSGEPKYADDFKG	RFAFSLETSASTAYLQISNLKDEDTATFFCAP	LWSDSSFAY	WGQGTLVTVSA	123
SC16.45	QVQLQQSGADLVRPGTSVKVSCKASGYSFT	NYLIE	WVKQRPGQGLEWIG	VINPGSGGTHYNEKFKD	KAVLTADKSSTTAHMQLSSLTSDDSAVYFCAR	SPYDYNDGAMDY	WGQGTSVTVSS	127
SC16.47	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFS	RFYMH	WVKQSPENSLEWIG	EINPSTGGTSYNQKFKG	KATLTVDKSSSTAYMQKSLTSEESAVYYCTR	GYGSNCYFDV	WGAGTTVTVST	131
SC16.49	QVQLQQSGPELVKPGTLVKISCKASGYTFT	SYDIN	WVKQRPGQGLEWIG	WIYPGDGNTKYSEKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLTSLTSENSAVYFCAR	DYDYPFAY	WGQGTLVTVSA	135
SC16.50	EVQLVECGGCLVKPGGYLKLSCAASGFTFS	SYAMS	WVRQSPEKRLEWVA	EISIGGSYTYYPDTVTG	RFTISRDNAKNTLYLEMSSLRSEDTAMYYCAR	EGYDYDVRAMDY	WGQGTSVTVSS	139
SC16.52	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCAVSGFSLT	SFAIH	WFRKPPGKGLEWLG	VIWTGGTTNYNSALMS	RLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCAR	DDYDNNYAMDY	WGQGTSVTVSS	143
SC16.55	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAVSAFTFT	TYAMN	WVRQAPGKGLEWVA	RIRNKSNNYATYYADSVKD	RFTISRDDSQSMLVLQMNNLKIEDTAMYYCVF	YYDYVY	WGQGTLVTVSA	147
SC16.56	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT	NYGMN	WVKQAPGKGLKWMA	WINTYTGEPTYADDFKG	RFAFSLETSASTASLQIINLKNEDTATYFCAR	IGDSSPSDY	WGQGTTLTVSS	151
SC16.57	EVKLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFAFS	SYDMS	WVRQTPEKRLEWVA	TISSGGSYTYYPDSVKG	RFTISRDNVRDTLYLQMSSLRSEDTALYYCAR	QAIGTYFDY	WGQGTTLTVSS	155
SC16.58	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFS	SFGMH	WVRQAPEKGLEWVA	YISSGSSNIYYADTVKG	RFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCAR	GYYGNYDAMDY	WGQGTSVTVSS	159
SC16.61	EVLLQRSGPDLVKPGASVTIPCKASGYTFT	DYNMD	WVKQSHGKSLEWIG	NINTYNGGTIYNQKFKG	KATLTVDKPSSTAYMELRSLTSEDTAVYYCAR	RLRYGGHYFDY	WGQGTALTVSS	163
SC16.62	EVMLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFS	SYAMS	WVRQTPEKRLEWVA	YISGGGDHIYYPDSVRG	RFTISRDNAKDTLYLQMSSLRSEDTALYDCAR	VRDWYFDV	WGAGTTVTVSS	167
SC16.63	QVQLQQSGTELLRPGASVKISCKATGYTFS	SYWME	WVKQRPGHGLEWIG	EILPGSGTTQYNEKFKG	KATFTADTSSNTAYMHLSSLTSEDSAVYYCAR	GTNSL	WGQGTLVTVSA	171
SC16.65	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLS	TSGMGVG	WIRQPSGKGLEWLA	LIWWDDVKRYNPALKS	RLTISKDASSSQVFLKIASVDTADTATYYCAR	IASYDYDVVYAMDY	WGQGTSVSVSS	175
SC16.67	EVQLVETGGGLVQPKGSLKLSCAVSAFTFT	TYAMN	WVRQAPGKGLEWVA	RIRNKSNNYATYYADSVKD	RFTISRDDSQSMLVLQMNNLKIEDTAMYYCVF	YYDYVY	WGQGTLVTVSA	179

Фиг. 3В продолжение

Аминокислотные последовательности иллюстративных вариабельных областей тяжелой цепи мышиного анти-DLL3 антитела

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.68	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT	NYNMH	WVKQTPGQGLEWIG	AIFPGNGGTSYNQKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLTSLTSGDSAVYYCAR	WGVGSGLYAMDY	WGQGTSVTVSS	183
SC16.72	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFT	SYVMH	WVKQKPGQGLEWIG	YINPYNDGTKYNEKFKG	KATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAR	LRSRAMDY	WGQGTSVTVSS	187
SC16.73	QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKANGYTFS	SYWIE	WLRQRPGHGLEWIG	EILPGSDNSNYNEKFKG	KATFTADTSSNTAYMQLSSLTSEESAVYYCTR	GLRRDGSYYYVMEH	WGQGTSVTVSS	191
SC16.78	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFG	RYVMS	WVRQTPEKKLEWVA	SITSGGTTYYPDSVKG	RFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDTAMYYCAR	VYYHYDDIFAY	WGQGTLVTVSA	195
SC16.79	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFT	EYTMH	WVKQSHGKSLEWIG	GINPNNGGTSYNQKFKG	KATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAR	GPAWFAY	WGQGTLVTVSA	199
SC16.80	EVQLQQSGPELVKPGGSKKISCKASGYSFT	GYSMN	WVKQSHGKNLEWIG	LINPYSGGTIYNQKFKG	KATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCAR	RSDYPLVY	WGQGTLVTVSA	203
SC16.81	QVQLKESGPVLVAPSQSLSITCTVSGFSLT	SVGVH	WVRQPPGKGLEWLG	VIWAGGSTNYNSALMS	RLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCAK	QGNFYAMDY	WGQGTSVTVSS	207
SC16.84	EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFT	GYTMN	WVKQSHGKNLEWIG	LINPYNGGTTYNQKFKG	KATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCAL	GYYGNYRRYFDV	WGAGTTVTVSS	211
SC16.88	QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTCT	SYWMQ	WVKQRPGQGLEWIG	AIYPGDGDTRYTQKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCAR	GRRTEAWFAY	WGQGTLVTVSA	215
SC16.101	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLS	TSGMGVG	WIRQPSGKGLEWLA	HIWWDDVKRYNPALKS	RLTISKDASSQVFLKIASVDTAETATYYCAH	ILDRAYYFDY	WGQGTTLTVTS	219
SC16.103	QVTLKESGPGILKPSQTLSLTCSFSGFSLS	TSGMGIG	WIRQPSGKGLEWLA	HIWWDDDKYYNPSLKS	QLTISKDSSRNQVFLKITSVDTADTATYYCAR	RGTAYYFDY	WGQGTTLTVSS	223
SC16.104	QVQLKESGPDLVQPSQTLSLTCTVSGFSLT	FYGVH	WVRQPPGKGLEWVG	TMGWDDKKYYNSALKS	RLSISRDTSKNQVFLKLSSLQTEDTAMYYCTR	GGTGFDY	WGQGTTLTVSS	227
SC16.105	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFT	SYWMH	WVKQRPGQGLEWIG	VINPSNGRTNYNEKFKS	KATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR	RBELGTLYAMDY	WGQGTSVTVSS	231
SC16.106	QVQLKQSGPGLVAPSQSLFITCTVSGFSLT	SYEIN	WVRQPPGKGLEWLG	VIWTGGSTNYNSALIS	RLSISKDNSKSLVFLKMNSLQTDDTAIYYCVR	GVYAMDY	WGQGTSVTVSS	235
SC16.107	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFT	NYVMH	WVKQKPGQGLEWIG	YINPYNDGTKYNEKFKG	KATLTSDKSSTTAYMALSSLTSEDSAVYYCAV	AYYSNWGFAY	WGQGTLVTVSA	239
SC16.108	QVQLEESGAELARPGASVKLSCKASGYSYW	MQ	WIKQRPGQGLEWIG	AIYPGNGDTRYTQKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCAR	SPAYYRYGEGYFDY	WGQGTTLTVSS	243
SC16.109	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT	NYGMN	WVKQAPGKGLKWMG	WINTYTGEPAYADDFKG	RFAFSLETSASAAYLQINNLKNEDTATFFCAN	MRPTRGFAY	WGQGTLGTVSA	247
SC16.110	EVQLQQSGPGLVRTGASVKISCKASGYSFT	GYYMH	WVKQSHGKSLEWIG	YISCYNGATTYNQNFKG	KATFIVDTSSSTAYMQFNSLTSEDSAVYYCAR	SDGGHAMDY	WGQGTSVTVSS	251
SC16.111	EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFT	GYNMN	WVKQSNGKSLEWIG	NIDPYYGGSSYKQIFEG	KATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCAR	GGSNFFDY	WGQGTTLTVSS	255

Фиг. 3В продолжение

Аминокислотные последовательности иллюстративных вариабельных областей тяжелой цепи мышиного анти-DLL3 антитела

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.113	DVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFS	SYTMS	WVRQTPEKRLEWVA	TISSGGSYPYYPDSVKG	RFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCTR	DVYDGYSY	WGQGTTLTVSS	259
SC16.114	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIK	DTYIH	WVKQRPEQGLEWIG	RIDPANGNTKYDPKFQG	KATITPDTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCAR	SWRNYGSSFWVYFDV	WGAGTTVTVSS	263
SC16.115	DVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFS	SYTMS	WVRQTPEKRLEWVA	TISSGGSYPYYPDSVKG	RFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCTR	DVYDGYSY	WGQGTTLTVSS	267
SC16.116	QVQLKQSGPGRVQPSQSLSITCTVSGFSLT	SNGVH	WVRQSPGKGLEWLG	VLWSGGSTDYNAAFIS	RLSISKDNYKSQVFFKMNSLQANDTAIYYCAR	NNNRYGAMDY	WGQGTSVTVSS	271
SC16.117	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLT	NYGVH	WVRQPPGKGLEWLG	VIWAGGITNYNSALMS	RLSISEDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCAR	NLGPYAMDY	WGQGTSVTVSS	275
SC16.118	EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYSFT	GYYMH	WVKQSHGKSLEWIG	RVNPNNGGTSYNQKFKG	KAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAR	GSYDYAEG	WGQGTLVTVSA	279
SC16.120	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYAFT	SYNMY	WVMQSHGKSLEWIG	YVDPYNGGTSYNQKFKG	KATLTVDKSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYCAR	ENYRYFDY	WGQGTTLTVSS	283
SC16.121	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFN	TYAMN	WVRQAPGKGLEWVA	RIRIKSNNYATYYADSVKD	RFTISRDDSQNMLYLQMNNLKTEDTAVYYCVR	QGYSYDWGFPWFAY	WGQGTLVTVSA	287
SC16.122	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFS	DYYMF	WVRQTPEKRLEWVA	TISDGGSYTYFPDSVKG	RFTISRDNAQNNLYLQMSSLKSEDTAMYYCAR	AGTLYAMDY	WGQGTSVTVSS	291
SC16.123	QVALKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLS	TSGMGVG	WIRQPSGKGLEWLA	HIWWDDVKRYNPALKS	RLTISKDTSSSQVFLKIASVDTADTATYYCAR	MEDYGSSSYFDF	WGHGTTLTVSS	295
SC16.124	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFT	SYVMH	WVKQKPGQGLEWIG	YINPYNDGTKYNEKFKG	KATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAR	GALYYGNYLGYFDV	WGAGTTVTVSS	299
SC16.125	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSIT	SGYSWH	WIRQFPGNKLEWMG	YIHYSGSTNYNPSLKS	RISITRDTSKNQFFLQFKSVTTEDSATYYCAL	EGNYDGFAY	WGQGTLVTVSA	303
SC16.126	QVQMKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGSSLT	NYGVH	WVRQPPGKGLEWLG	VIWAGGSTNYNSALMS	RLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCAR	DWEGWFAY	WGQGTLVTVSA	307
SC16.129	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLT	DYGVS	WIRQPPGKGLEWLG	VIWGGGSTYYNSALKS	RLSISKDNSKSQVFLELNSLQTDDTAIYYCAK	HYGHYAAY	WGQGTLVTVSA	311
SC16.130	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFT	SYVMH	WVKQKPGQGLEWIG	YINPYNDGTEYNEKFKG	KATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAR	GVYDGYSYFDY	WGQGTTLTVSS	315
SC16.131	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLT	NYGVH	WVRQPPGKGLEWLG	VIWAGGITNYNSALMS	RLSISEDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCAR	NLGPYAMDY	WGQGTSVTVSS	319
SC16.132	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLT	DYGVS	WIRQPPGKGLEWLG	VVWGGGSTYYNSALKS	RLSITKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCAK	QRGQYGAY	WGQGTLVTVSA	323
SC16.133	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLT	NYAVH	WVRQSPGKGLEWLG	VIWSDGSTDYNAAFIS	RLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAMYYCAR	IKGGWFPWFAY	WGQGTLVTVSA	327
SC16.134	EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYSFT	GYYMH	WVKQSHGKRLEWIG	RVNPNNGGTNVNQKFKG	KAILTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAR	GSYDNAEG	WGQGTLVTVSA	331
SC16.135	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFT	NYLIE	WVKQRPGQGLEWIG	VINPGSGGTNSNEKFKA	KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSADSAVYFCAR	SDYDYAFYAMDY	WGQGTSVTVSS	335
SC16.136	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFT	SYVMH	WVKQKPGQGLEWIG	YINPYNDGTKYNEKFKG	KATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAR	DRSGYEDYYGMDY	WGQGTSVTVSS	339

Фиг. 3В продолжение

Аминокислотные последовательности иллюстративных вариабельных областей тяжелой цепи мышиного анти-DLL3 антитела

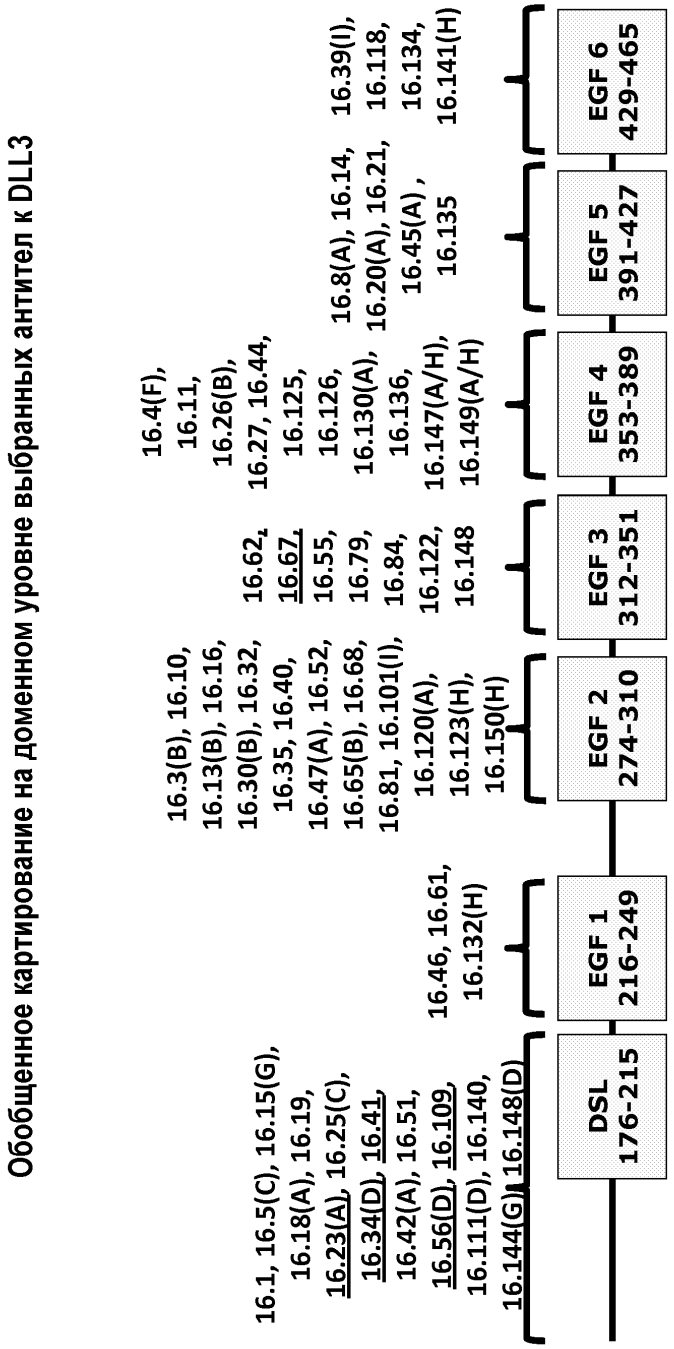
mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.137	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFS	SYGMS	WVRQTPDKRLEWVA	TISSGGSYTYYPDSVKG	RFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCAR	RRADAMDY	WGQGTSVTVSS	343
SC16.138	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLT	DYGVS	WIRQPPGKGLEWLG	VVWGGGSTYYNSALKS	RLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCAK	QRGQYGAY	WGQGTLVTVSA	347
SC16.139	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFT	NYVMH	WVKQKPSQGLEWIG	YINPYNDGTKYNEKFKG	KATLTSDKSSTTAYMALSSLTSEDSAVYYCAV	AYYSNWGFAY	WGQGTLVTVSA	351
SC16.140	QVQLQQSGPELVRPGASVKMSCKASGYTFT	SYWMH	WVKQRPGQGLEWIG	MIDPSNSETRLNQKFKD	KATLNVDKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAV	MDYYFDY	WGQGTTLTVSS	355
SC16.141	QVQLKQSGPGLVAPSQSLFITCTVSGFSLT	SYEIN	WVRQPPGKGLEWLG	VIWTGGSTNYNSALIS	RLSISKDNSKSLVFLKMNSLQTDDTAIYYCVR	GVYAMDY	WGQGTSVTVSS	359
SC16.142	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFT	DYNMH	WVKQSHGKSLEWIG	FFYPYNGNTVYSQKFKS	KATLTVDNSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAR	LNWEGY	WGQGTTLTVSS	363
SC16.143	QVQLQQSGPELVKPGASVRISCKASGYTFT	SYYIH	WVKQRPGQGLEWIG	WIYPGNGNTKYNEKFKG	KATLTADKSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCAR	ERWLLLLWFAY	WGQGTLVTVSA	367
SC16.144	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT	NYGMN	WVKQAPGKGLKWVG	WINTYTGEPTYADDFKG	RFAFSLETSASTAYLQIDNLKNEDTATYFCAR	VGDYVGFDY	WGQGTTLTVSS	371
SC16.147	QIQLVQSGPELTKPGETVKISCKASGYTFT	DYSLH	WVKQALGKGLKWMG	WINTETGEPAYADDFKG	RFAFSLETSASTAYLQINDLKNEDTTTYFCGI	YDGYAMDY	WGQGTSVTVSS	375
SC16.148	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTLT	NYGMN	WVKQAPGKGLKWMG	WINTYTGEPTYADDFKG	RFAFSLETSARIVVLQINNLKNEDTATYFCAK	YEAHEGFVY	WGQGTLVTVSA	379
SC16.149	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCAVSGFSLT	SFGVH	WVRQPPGKGLEWLG	VIWAGGSTNYYSALMS	RLSISIDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCAR	DWEGWFAY	WGQGTLVTVSA	383
SC16.150	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYAFT	SYNMY	WVSQSHGKSLEWIG	YIDPYNGGTSYNQKFRG	KATLTVDKSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYCAR	ENYRYFDF	WGQGTTLTVSS	387

Фиг. 3В продолжение

Аминокислотные последовательности иллюстративных вариабельных областей тяжелой цепи гуманизированного анти-DLL3 антитела

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	SEQ ID NO.
hSC16.13	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLS	TSGMGVG	WIRQPPGKALEWLA	HIWWDDVKRYSPSLKS	RLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAR	IVSFDNDVVSAMDY	WGQGTLVTVSS	391
hSC16.15	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	RYWIH	WIRQAPGQGLEWMG	YINPTTVYTEFNQNFKD	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR	GGSNFFDY	WGQGTTVTVSS	395
hSC16.25	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLS	TSGMGVG	WIRQPPGKALEWLT	DIWWDDNKYYNPSLKS	RLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAR	RVNYYYDPYYAMDY	WGQGTLVTVSS	399
hSC16.34	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	NYGMN	WVRQAPGQRLEWMG	WINTYTGDPTYADDFKG	RVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	IGGNSPSDY	WGQGTTVTVSS	403
hSC16.56	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	NYGMN	WVRQAPGQGLEWMG	WINTYTGEPTYADDFKG	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	IGDSSPSDY	WGQGTLVTVSS	407

Фиг. 3B продолжение


Обобщенное картирование на доменном уровне выбранных антител к DLL3
DSL 176-215
EGF 1 216-249
EGF 2 274-310
EGF 3 312-351
EGF 4 353-389
EGF 5 391-427
EGF 6 429-465
16.1, 16.5(C), 16.15(G), 16.18(A), 16.19, 16.23(A), 16.25(C), 16.34(D), 16.41, 16.42(A), 16.51, 16.56(D), 16.109, 16.111(D), 16.140, 16.144(G), 16.148(D)
16.46, 16.61, 16.132(H)
16.3(B), 16.10, 16.13(B), 16.16, 16.30(B), 16.32, 16.35, 16.40, 16.47(A), 16.52, 16.65(B), 16.68, 16.81, 16.101(I), 16.120(A), 16.123(H), 16.150(H)
16.62, 16.67, 16.55, 16.79, 16.84, 16.122, 16.148
16.4(F), 16.11, 16.26(B), 16.27, 16.44, 16.125, 16.126, 16.130(A), 16.136, 16.147(A/H), 16.149(A/H)
16.8(A), 16.14, 16.20(A), 16.21, 16.45(A), 16.135
16.39(I), 16.118, 16.134, 16.141(H)

Фиг. 4

289

Биохимические характеристики выбранных модуляторов DLL3

Клон	Бин	Домен	Аффинность (нМ)	Цино XR	Мышиный и крысиный XR
SC16.4	F	EGF4	0.5[F]	Н.О.	Да
SC16.8	A	EGF5	0.5[F]	Н.О.	Да
SC16.10	E	EGF2	4.0[F]	Н.О.	Нет
SC16.13	B	EGF2	2.0[B]	Нет [Y]	Нет
SC16.15	G	N- концевой	0.5[B]	Да [B]	Да
SC16.25	C	N- концевой	0.2[B]	Да [B]	Нет
SC16.34	D	DSL	0.2[B]	Да [B]	Да
SC16.39	I	EGF6	1.0[F]	Н.О.	Да
SC16.46	A	EGF1	0.5[F]	Нет [Y]	Да
SC16.51	H	N- концевой	2.0[F]	Да [B]	Да
SC16.56	D	DSL	1.0[B]	Да [B]	Да
SC16.65	B	EGF2	0.9[B]	Нет [B]	Нет
SC16.67	D	EGF3	0.5[F]	Да [Y]	Нет

[B] Biacore; [F] ForteBio; [Y] Yeast Display

Фиг. 5

Иллюстративные конъюгаты лекарственного средства с антителом

ADC #		ADC #		ADC #	
1	SC16.3-DL1	32	SC16.55-DL1	63	SC16.116-DL1
2	SC16.4-DL1	33	SC16.56-DL1	64	SC16.117-DL1
3	SC16.5-DL1	34	SC16.57-DL1	65	SC16.118-DL1
4	SC16.7-DL1	35	SC16.58-DL1	66	SC16.120-DL1
5	SC16.8-DL1	36	SC16.61-DL1	67	SC16.121-DL1
6	SC16.10-DL1	37	SC16.62-DL1	68	SC16.122-DL1
7	SC16.11-DL1	38	SC16.63-DL1	69	SC16.123-DL1
8	SC16.13-DL1	39	SC16.65-DL1	70	SC16.124-DL1
9	SC16.15-DL1	40	SC16.67-DL1	71	SC16.125-DL1
10	SC16.18-DL1	41	SC16.68-DL1	72	SC16.126-DL1
11	SC16.19-DL1	42	SC16.72-DL1	73	SC16.129-DL1
12	SC16.20-DL1	43	SC16.73-DL1	74	SC16.130-DL1
13	SC16.21-DL1	44	SC16.78-DL1	75	SC16.131-DL1
14	SC16.22-DL1	45	SC16.79-DL1	76	SC16.132-DL1
15	SC16.23-DL1	46	SC16.80-DL1	77	SC16.133-DL1
16	SC16.25-DL1	47	SC16.81-DL1	78	SC16.134-DL1
17	SC16.26-DL1	48	SC16.84-DL1	79	SC16.135-DL1
18	SC16.29-DL1	49	SC16.88-DL1	80	SC16.136-DL1
19	SC16.30-DL1	50	SC16.101-DL1	81	SC16.137-DL1
20	SC16.31-DL1	51	SC16.103-DL1	82	SC16.138-DL1
21	SC16.34-DL1	52	SC16.104-DL1	83	SC16.139-DL1
22	SC16.35-DL1	53	SC16.105-DL1	84	SC16.140-DL1
23	SC16.36-DL1	54	SC16.106-DL1	85	SC16.141-DL1
24	SC16.38-DL1	55	SC16.107-DL1	86	SC16.142-DL1
25	SC16.41-DL1	56	SC16.108-DL1	87	SC16.143-DL1
26	SC16.42-DL1	57	SC16.109-DL1	88	SC16.144-DL1
27	SC16.45-DL1	58	SC16.110-DL1	89	SC16.147-DL1
28	SC16.47-DL1	59	SC16.111-DL1	90	SC16.148-DL1
29	SC16.49-DL1	60	SC16.113-DL1	91	SC16.149-DL1
30	SC16.50-DL1	61	SC16.114-DL1	92	SC16.150-DL1
31	SC16.52-DL1	62	SC16.115-DL1		

Фиг. 6

291

Иллюстративные конъюгаты лекарственного средства с антителом

ADC #		ADC #		ADC #	
93	SC16.3-DL2	124	SC16.55-DL2	155	SC16.116-DL2
94	SC16.4-DL2	125	SC16.56-DL2	156	SC16.117-DL2
95	SC16.5-DL2	126	SC16.57-DL2	157	SC16.118-DL2
96	SC16.7-DL2	127	SC16.58-DL2	158	SC16.120-DL2
97	SC16.8-DL2	128	SC16.61-DL2	159	SC16.121-DL2
98	SC16.10-DL2	129	SC16.62-DL2	160	SC16.122-DL2
99	SC16.11-DL2	130	SC16.63-DL2	161	SC16.123-DL2
100	SC16.13-DL2	131	SC16.65-DL2	162	SC16.124-DL2
101	SC16.15-DL2	132	SC16.67-DL2	163	SC16.125-DL2
102	SC16.18-DL2	133	SC16.68-DL2	164	SC16.126-DL2
103	SC16.19-DL2	134	SC16.72-DL2	165	SC16.129-DL2
104	SC16.20-DL2	135	SC16.73-DL2	166	SC16.130-DL2
105	SC16.21-DL2	136	SC16.78-DL2	167	SC16.131-DL2
106	SC16.22-DL2	137	SC16.79-DL2	168	SC16.132-DL2
107	SC16.23-DL2	138	SC16.80-DL2	169	SC16.133-DL2
108	SC16.25-DL2	139	SC16.81-DL2	170	SC16.134-DL2
109	SC16.26-DL2	140	SC16.84-DL2	171	SC16.135-DL2
110	SC16.29-DL2	141	SC16.88-DL2	172	SC16.136-DL2
111	SC16.30-DL2	142	SC16.101-DL2	173	SC16.137-DL2
112	SC16.31-DL2	143	SC16.103-DL2	174	SC16.138-DL2
113	SC16.34-DL2	144	SC16.104-DL2	175	SC16.139-DL2
114	SC16.35-DL2	145	SC16.105-DL2	176	SC16.140-DL2
115	SC16.36-DL2	146	SC16.106-DL2	177	SC16.141-DL2
116	SC16.38-DL2	147	SC16.107-DL2	178	SC16.142-DL2
117	SC16.41-DL2	148	SC16.108-DL2	179	SC16.143-DL2
118	SC16.42-DL2	149	SC16.109-DL2	180	SC16.144-DL2
119	SC16.45-DL2	150	SC16.110-DL2	181	SC16.147-DL2
120	SC16.47-DL2	151	SC16.111-DL2	182	SC16.148-DL2
121	SC16.49-DL2	152	SC16.113-DL2	183	SC16.149-DL2
122	SC16.50-DL2	153	SC16.114-DL2	184	SC16.150-DL2
123	SC16.52-DL2	154	SC16.115-DL2		

Фиг. 6 продолжение

292

Иллюстративные конъюгаты лекарственного средства с антителом

ADC #		ADC #		ADC #	
185	SC16.3-DL3	216	SC16.55-DL3	247	SC16.116-DL3
186	SC16.4-DL3	217	SC16.56-DL3	248	SC16.117-DL3
187	SC16.5-DL3	218	SC16.57-DL3	249	SC16.118-DL3
188	SC16.7-DL3	219	SC16.58-DL3	250	SC16.120-DL3
189	SC16.8-DL3	220	SC16.61-DL3	251	SC16.121-DL3
190	SC16.10-DL3	221	SC16.62-DL3	252	SC16.122-DL3
191	SC16.11-DL3	222	SC16.63-DL3	253	SC16.123-DL3
192	SC16.13-DL3	223	SC16.65-DL3	254	SC16.124-DL3
193	SC16.15-DL3	224	SC16.67-DL3	255	SC16.125-DL3
194	SC16.18-DL3	225	SC16.68-DL3	256	SC16.126-DL3
195	SC16.19-DL3	226	SC16.72-DL3	257	SC16.129-DL3
196	SC16.20-DL3	227	SC16.73-DL3	258	SC16.130-DL3
197	SC16.21-DL3	228	SC16.78-DL3	259	SC16.131-DL3
198	SC16.22-DL3	229	SC16.79-DL3	260	SC16.132-DL3
199	SC16.23-DL3	230	SC16.80-DL3	261	SC16.133-DL3
200	SC16.25-DL3	231	SC16.81-DL3	262	SC16.134-DL3
201	SC16.26-DL3	232	SC16.84-DL3	263	SC16.135-DL3
202	SC16.29-DL3	233	SC16.88-DL3	264	SC16.136-DL3
203	SC16.30-DL3	234	SC16.101-DL3	265	SC16.137-DL3
204	SC16.31-DL3	235	SC16.103-DL3	266	SC16.138-DL3
205	SC16.34-DL3	236	SC16.104-DL3	267	SC16.139-DL3
206	SC16.35-DL3	237	SC16.105-DL3	268	SC16.140-DL3
207	SC16.36-DL3	238	SC16.106-DL3	269	SC16.141-DL3
208	SC16.38-DL3	239	SC16.107-DL3	270	SC16.142-DL3
209	SC16.41-DL3	240	SC16.108-DL3	271	SC16.143-DL3
210	SC16.42-DL3	241	SC16.109-DL3	272	SC16.144-DL3
211	SC16.45-DL3	242	SC16.110-DL3	273	SC16.147-DL3
212	SC16.47-DL3	243	SC16.111-DL3	274	SC16.148-DL3
213	SC16.49-DL3	244	SC16.113-DL3	275	SC16.149-DL3
214	SC16.50-DL3	245	SC16.114-DL3	276	SC16.150-DL3
215	SC16.52-DL3	246	SC16.115-DL3		

Фиг. 6 продолжение

293

Иллюстративные конъюгаты лекарственного средства с антителом

ADC #		ADC #		ADC #	
277	SC16.3-DL4	308	SC16.55-DL4	339	SC16.116-DL4
278	SC16.4-DL4	309	SC16.56-DL4	340	SC16.117-DL4
279	SC16.5-DL4	310	SC16.57-DL4	341	SC16.118-DL4
280	SC16.7-DL4	311	SC16.58-DL4	342	SC16.120-DL4
281	SC16.8-DL4	312	SC16.61-DL4	343	SC16.121-DL4
282	SC16.10-DL4	313	SC16.62-DL4	344	SC16.122-DL4
283	SC16.11-DL4	314	SC16.63-DL4	345	SC16.123-DL4
284	SC16.13-DL4	315	SC16.65-DL4	346	SC16.124-DL4
285	SC16.15-DL4	316	SC16.67-DL4	347	SC16.125-DL4
286	SC16.18-DL4	317	SC16.68-DL4	348	SC16.126-DL4
287	SC16.19-DL4	318	SC16.72-DL4	349	SC16.129-DL4
288	SC16.20-DL4	319	SC16.73-DL4	350	SC16.130-DL4
289	SC16.21-DL4	320	SC16.78-DL4	351	SC16.131-DL4
290	SC16.22-DL4	321	SC16.79-DL4	352	SC16.132-DL4
291	SC16.23-DL4	322	SC16.80-DL4	353	SC16.133-DL4
292	SC16.25-DL4	323	SC16.81-DL4	354	SC16.134-DL4
293	SC16.26-DL4	324	SC16.84-DL4	355	SC16.135-DL4
294	SC16.29-DL4	325	SC16.88-DL4	356	SC16.136-DL4
295	SC16.30-DL4	326	SC16.101-DL4	357	SC16.137-DL4
296	SC16.31-DL4	327	SC16.103-DL4	358	SC16.138-DL4
297	SC16.34-DL4	328	SC16.104-DL4	359	SC16.139-DL4
298	SC16.35-DL4	329	SC16.105-DL4	360	SC16.140-DL4
299	SC16.36-DL4	330	SC16.106-DL4	361	SC16.141-DL4
300	SC16.38-DL4	331	SC16.107-DL4	362	SC16.142-DL4
301	SC16.41-DL4	332	SC16.108-DL4	363	SC16.143-DL4
302	SC16.42-DL4	333	SC16.109-DL4	364	SC16.144-DL4
303	SC16.45-DL4	334	SC16.110-DL4	365	SC16.147-DL4
304	SC16.47-DL4	335	SC16.111-DL4	366	SC16.148-DL4
305	SC16.49-DL4	336	SC16.113-DL4	367	SC16.149-DL4
306	SC16.50-DL4	337	SC16.114-DL4	368	SC16.150-DL4
307	SC16.52-DL4	338	SC16.115-DL4		

Фиг. 6 продолжение

294

Иллюстративные конъюгаты лекарственного средства с антителом

ADC #		ADC #		ADC #	
369	SC16.3-DL5	400	SC16.55-DL5	431	SC16.116-DL5
370	SC16.4-DL5	401	SC16.56-DL5	432	SC16.117-DL5
371	SC16.5-DL5	402	SC16.57-DL5	433	SC16.118-DL5
372	SC16.7-DL5	403	SC16.58-DL5	434	SC16.120-DL5
373	SC16.8-DL5	404	SC16.61-DL5	435	SC16.121-DL5
374	SC16.10-DL5	405	SC16.62-DL5	436	SC16.122-DL5
375	SC16.11-DL5	406	SC16.63-DL5	437	SC16.123-DL5
376	SC16.13-DL5	407	SC16.65-DL5	438	SC16.124-DL5
377	SC16.15-DL5	408	SC16.67-DL5	439	SC16.125-DL5
378	SC16.18-DL5	409	SC16.68-DL5	440	SC16.126-DL5
379	SC16.19-DL5	410	SC16.72-DL5	441	SC16.129-DL5
380	SC16.20-DL5	411	SC16.73-DL5	442	SC16.130-DL5
381	SC16.21-DL5	412	SC16.78-DL5	443	SC16.131-DL5
382	SC16.22-DL5	413	SC16.79-DL5	444	SC16.132-DL5
383	SC16.23-DL5	414	SC16.80-DL5	445	SC16.133-DL5
384	SC16.25-DL5	415	SC16.81-DL5	446	SC16.134-DL5
385	SC16.26-DL5	416	SC16.84-DL5	447	SC16.135-DL5
386	SC16.29-DL5	417	SC16.88-DL5	448	SC16.136-DL5
387	SC16.30-DL5	418	SC16.101-DL5	449	SC16.137-DL5
388	SC16.31-DL5	419	SC16.103-DL5	450	SC16.138-DL5
389	SC16.34-DL5	420	SC16.104-DL5	451	SC16.139-DL5
390	SC16.35-DL5	421	SC16.105-DL5	452	SC16.140-DL5
391	SC16.36-DL5	422	SC16.106-DL5	453	SC16.141-DL5
392	SC16.38-DL5	423	SC16.107-DL5	454	SC16.142-DL5
393	SC16.41-DL5	424	SC16.108-DL5	455	SC16.143-DL5
394	SC16.42-DL5	425	SC16.109-DL5	456	SC16.144-DL5
395	SC16.45-DL5	426	SC16.110-DL5	457	SC16.147-DL5
396	SC16.47-DL5	427	SC16.111-DL5	458	SC16.148-DL5
397	SC16.49-DL5	428	SC16.113-DL5	459	SC16.149-DL5
398	SC16.50-DL5	429	SC16.114-DL5	460	SC16.150-DL5
399	SC16.52-DL5	430	SC16.115-DL5		

Фиг. 6 продолжение

295

Иллюстративные конъюгаты лекарственного средства с гуманизированным антителом

ADC #		ADC #		ADC #		ADC #		ADC #	
461	hSC16.13-DL1	466	hSC16.13-DL2	471	hSC16.13-DL3	476	hSC16.13-DL4	481	hSC16.13-DL5
462	hSC16.15-DL1	467	hSC16.15-DL2	472	hSC16.15-DL3	477	hSC16.15-DL4	482	hSC16.15-DL5
463	hSC16.25-DL1	468	hSC16.25-DL2	473	hSC16.25-DL3	478	hSC16.25-DL4	483	hSC16.25-DL5
464	hSC16.34-DL1	469	hSC16.34-DL2	474	hSC16.34-DL3	479	hSC16.34-DL4	484	hSC16.34-DL5
465	hSC16.56-DL1	470	hSC16.56-DL2	475	hSC16.56-DL3	480	hSC16.56-DL4	485	hSC16.56-DL5

Фиг. 6 продолжение